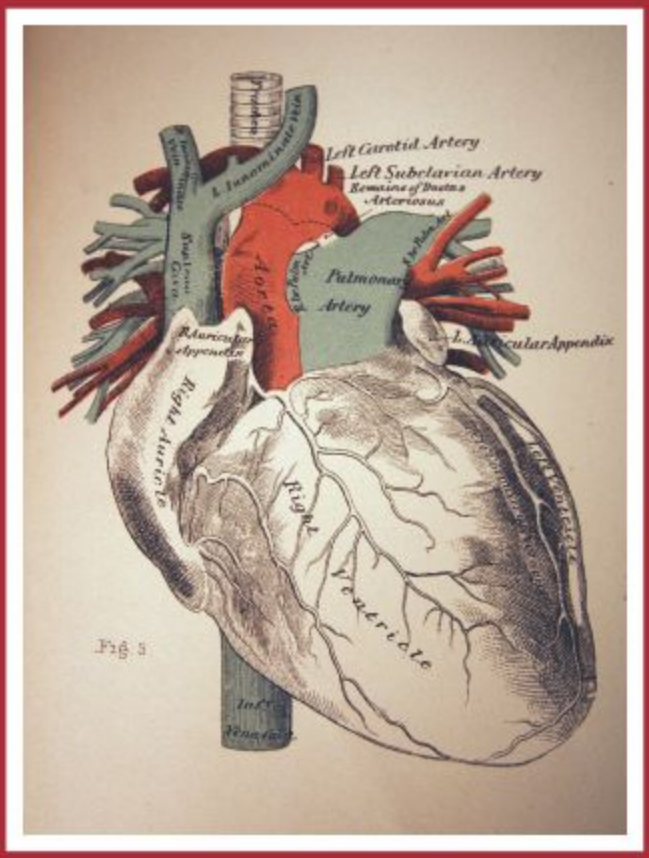


LECȚIUNI CLÍNICE

DE CARDIOLOGIE PENTRU REZIDENȚI

SUB REDACȚIA:
PROF. DR. RADU CĂPÂLNEANU

Boala Cardiacă Ischemică

COORDONATOR:
PROF. DR. MARIA DOROBANȚU

2010
BUCUREȘTI

LECȚIUNI CLINICE DE CARDIOLOGIE PENTRU REZIDENȚI

Sub redacția Prof. Dr. Radu Căpâlneanu

Boala Cardiacă Ischemică

Coordonator Prof. Dr. Maria Dorobanțu

Media Med Publicis
-2010-

ISBN 978-606-92489-0-4

Tinerilor medici
care îndrăgesc cardiologia

Autorii

LISTA ALFABETICĂ A COLECTIVULUI DE AUTORI

Dr. Adriana Alexandrescu
Medic primar cardiolog Clinica de Cardiologie,Spitalul Clinic de Urgență, Bucureşti

Conf. Dr. Șerban Bălănescu, FESC
Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență , UMF „Carol Davila“, Bucureşti

Dr. Andrada Bogdan
Medic rezident cardiolog, Spitalul Clinic de Urgență, Bucureşti

Dr. Ștefan Bogdan
Asistent universitar, Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență, UMF „Carol Davila”, Bucureşti

Dr. Lucian-Florin Dorobanțu
Asistent universitar Clinica de Chirurgie Cardiovasculară, Institutul de Urgențe pentru Boli Cardiovasculare „C.C. Iliescu”, UMF „Carol Davila”, Bucureşti

Prof. Dr. Maria Dorobanțu, FESC, FACC
Şef Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență, UMF „Carol Davila”, Bucureşti

Dr. Ana Gabriela Fruntelată, FESC
Şef Lucrări, Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență, UMF „Carol Davila”, Bucureşti

Dr. Alexandru Scafa-Udriște
Asistent Universitar, Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență, UMF „Carol Davila”,Bucureşti

Dr. Gabriel Tatu-Chițoiu, FESC
Medic primar cardiolog, Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență, Bucureşti

Dr. Radu Vătășescu
Asistent universitar, Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență, UMF „Carol Davila”, Bucureşti

Cuvânt înainte

„Lecțiuni clinice de cardiologie pentru rezidenți“ este o apariție editorială care am conceput-o în mod special, așa cum rezultă și din titlu, pentru mai tinerii cardiologi în devenire care, în opinia mea, ar avea nevoie și de un material de specialitate redactat în limba română de principalii lor dascăli.

Proiectul inițial, care mai sper încă să se îndeplinească în totalitate, a fost conceput ca o primă editare a 12 fascicule în care să se regăsească tratate principalele teme de cardiologie clinică urmând ca ulterior, la doi sau trei ani, în mod periodic, aceste informații să fie actualizate cu cele mai noi date din domeniu. Astfel, cred că rezidentului de cardiologie din România i-am putea oferi în viitor în permanență cele mai recente informații prelucrate de cele mai prestigioase personalități ale cardiologiei autohtone.

Deși inițial ideea a fost îmbrățișată cu entuziasm de mai toți confrații pe care i-am invitat la această colaborare, materializarea proiectului pare a fi mai dificilă decât credeam și ,din acest motiv, iată că vede lumina tiparului doar un prim volum deocamdată, dedicat cardiopatiei ischemice - probabil cel mai arzător și important capitol de patologie prin morbimortalitatea notorie de care e responsabil. Meritul acestui excelent debut îi apartine în totalitate Dnei Prof. Maria Dorobanțu și colectivului pe care domnia-sa îl conduce și coordonează, fapt pentru care îi sunt profund îndatorat, atât ca inițiator al proiectului editorial cât mai ales ca reprezentant al rezidenților noștri față de care aveam de îndeplinit o promisiune publică pe care am făcut-o în calitate de Președinte al Societății Române de Cardiologie cu ceva timp în urmă.

Sper ca acest excelent început să-i stimuleze pe cei care s-au angajat în acest proiect ca și coordonatori de teme și cu ocazia Congresului din toamnă să putem completa prima serie de 6 lucrări având aceeași înaltă ținută științifică, didactică și iconografică de care se bucură această primă apariție mult așteptată de viitorii cardiologi.

Nu în ultimul rând doresc să mulțumesc doamnei Ileana Penea și Editurii Media Med Publicis pentru excelenta colaborare și calitatea prestației precum și companiilor farmaceutice care au înțeles importanța proiectului și au asigurat o generoasă sponsorizare.

16 aprilie 2010
Cluj - Napoca

Prof. Dr. Radu Căpâlneanu

CUPRINS

Cuvânt înainte

Capitolul I. Generalități

I 1. Definiție. Clasificare. Epidemiologie 7
I.2. Etiologia BCI. Factori de risc 9
I.3 Patogenia aterosclerozei 12
I.4. Anatomia coronariană 16
I.5. Fiziologia circulației coronariene 18
I.6. Placa instabilă şi tromboza 21
I.7. Tabloul clinic în BCI 25
I.8. Metode de diagnostic 27
I.8.1. Electrocardiograma de repaus şi tipuri speciale de ECG 27
I.8.2. Probe de laborator. Markeri de prognostic 32
I.8.3. Metode imagistice 34
I.8.4. Coronarografia diagnostică 39
I.9. Evaluarea riscului în BCI. Prognostic 46
I.10. Tratamentul BCI 49
I.10.1. Tratament nonfarmacologic 49
I.10.2. Medicamentele antiischemice 49
I.10.3. Medicamente antitrombotice 62
I.10.3.1. Antiagregante plachetare 62
I.10.3.2. Medicamente anticoagulante 71
I.10.4. Tratamentul intervențional 77
I.10.5. Tratamentul chirurgical 81

Capitolul II. Angina pectorală stabilă. Ischemia silențioasă

II.1. Angina pectorală stabilă 85
II.2. Ischemia miocardică silențioasă 90

Capitolul III. Sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST

III. 1. Epidemiologia SCA 95
III. 2. Particularități de fiziopatologie şi anatomie patologică a SCA 96
III.2.1. Factorii de risc pentru ateroscleroză 96
III.2. 2. Rolul inflamației sistemice şi la nivelul plăcii de aterom 97
III.2.3. Caracteristicile plăcii aterosclerotice vulnerabile (ruptura şi eroziunea) 98
III. 2.4. Tromboza coronariană: factorii declanşatori, rolul plachetelor, dinamica procesului trombotic, microembolizarea distală 99
III.2.5. Mecanismele lizei cardiomiocitare 100
III.2.6. Rolul circulației colaterale în SCA 101
III. 3. Manifestări şi forme clinice 102
III 4. Metode de diagnostic 103
III.4.1. Electrocardiograma 103
III.4.2. Markerii biochimici 104
III.4.3. Ecocardiografie 106

III.4.4. Metode imagistice 106
III.4.5. Aspecte angiografice caracteristice în SCA 106
III.5. Particularități în tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST 108
III.5.1. Metodele generale nonfarmacologice 108
III.5.2. Medicația antiischemica (nitrați, betablocante, blocante de calciu) 108
III.5.3. Medicația antitrombotică 109
III.5.4. Tratamentul de revascularizare; CABG vs PCI 115
III.5.5. Terapia de profilaxie secundară 118

Capitolul IV. Infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST

IV. 1. Epidemiologie şi tendințe evolutive 121
IV. 2. Etiologia IMA 122
IV. 3. Particularități de fiziopatologie 123
IV.3.1. Destabilizarea plăcii de aterom 123
IV.3.2. Anomalii ale sistemului de coagulare 123
IV. 4. Diagnosticul IMA 123
IV.4.1. Diagnosticul clinic 124
IV.4.2. Diagnosticul EKG 126
IV.4.3. Diagnosticul de laborator. Markeri de necroză miocardică. Alte probe biologice 130
IV.4.4. Diagnosticul imagistic 134
IV.4.4.1. Ecografia în infarctul acut de miocard 134
IV.4.4.2. Metode radionuclinice, RM cardiacă 146
IV.5. Complicațiile STEMI 148
IV.5.1. Complicațiile aritmice 148
IV.5.2. Complicațiile hemodinamice 155
IV.5.3. Complicațiile mecanice 159
IV.5.4. Alte complicații 159
IV.5.4.1. Complicații tromboembolice 159
IV.5.4.2. Complicații pericardice 159
IV. 6. Tratamentul infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST 160
IV.6.1. Tratamentul IMA la locul său de debut 160
IV.6.2. Tratamentul IMA cu supradenivelare de segment în serviciile de urgențe medicale (ambulanță şi unitățile de primiri urgențe, terapie) 163
IV.6.3. Tratamentul de reperfuzie 172
IV.6.3.1. Reperfuzia farmacologică 172
IV.6.3.2. Angioplastia primară 177
IV.6.4. Tratamentul adjuvant 182
IV.6.4.1. Anticoagulantele la pacienții cu IMA cu supradenivelare de segment ST 182
IV.6.4.2. Tratamentul cu betablocante 183
IV.6.4.3. Tratamentul cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei /blocanți de receptori de angiotensină 184
IV.6.4.4. Tratamentul cu antagonoştii de aldosteron 185
IV.6.4.5. Tratamentul cu statine 186
IV.6.5. Tratamentul chirurgical 187
IV.7. Prevenția secundară în infarctul acut de miocard 189
IV.7.1. Modificarea stilului de viață 190
IV.7.2. Tratamentul medicamentos 191
IV.7.3. Implantarea de dispozitive (defibrilatoare, terapie de resincronizare) 193
IV.7.4. Alte măsuri de prevenție 193

Capitolul I

Generalități

Maria Dorobanțu, Șerban Bălănescu, Ana Fruntelată, Radu Vătășescu, Lucian Dorobanțu, Andrada Bogdan

I. 1. DEFINIȚIE. CLASIFICARE, EPIDEMIOLOGIE

Boala cardiacă ischemică (BCI) are impact major asupra morbidității și mortalității în societățile industrializate în asociere cu costuri mari impuse sistemelor de sănătate publică. Din aceste motive boala este larg studiată din punct de vedere epidemiologic. Cel puțin un sfert din IMA sunt nediagnosticate (asimptomatice sau atipice), diagnosticul stabilindu-se tardiv pe baza ECG. Se estimează că în 2010 bolile CV vor deveni principala cauză de deces la nivel global, nu numai în țările dezvoltate. În majoritatea cazurilor ateroscleroza complicată (aterotromboza) reprezintă principala cauză a bolii coronare, a accidentului vascular cerebral și a bolii arteriale periferice.

Prevalența CI este dificil de estimat la nivel global. Numai în țările din America de Nord, Europa precum și în Japonia există cifre exacte. În lipsa dovezilor riguroase care obiectivează suferința ischemică sau a studiilor necroptice boala poate fi supraestimată. În SUA prevalența CI este de cca 2,9% din populația generală; din cca 13.7 milioane subiecți care au boala, jumătate au angină și cealaltă jumătate au o formă de SCA inclusiv IMA. Suferința este mai frecventă la bărbați până la 60 ani, femeile fiind protejate hormonal până la instalarea menopauzei. În SUA după grupele de vârstă, au boală ischemică 7% din bărbații între 40–49 ani, 13% între 50–59 ani, 16% între 60–69 ani și 22% din cei între 70–79 ani. La femei incidența este mai redusă la aceleași grupe de vârstă: 5, 8, 11, și respectiv 14%. La femei CI se manifestă mai întâi sub una dintre formele de angină pectorală, pe când la bărbați prima formă de manifestare a bolii este frecvent SCA sau IMA.

Incidența CI (numărul de cazuri nou apărute într-un an) este foarte variată în funcție de regiunea geografică: între 1,5/1000 în Japonia și 19,8/1000 în Finlanda la bărbații între 40–59 ani. Ea este cea mai mare în America de Nord, Europa de Nord și Centrală și este mai scăzută în țările mediteraneene. Incidența diferită a CI în cadrul țărilor Uniunii Europene a fost explicată prin prevalența diferită a factorilor de risc și a stilului de viață. Societatea Europeană de Cardiologie a elaborat din acest motiv criterii diferite de risc de mortalitate cardiovasculară în țările nord-europene (cu risc crescut) exprimate prin scala SCORE. (▶ Figura 1)

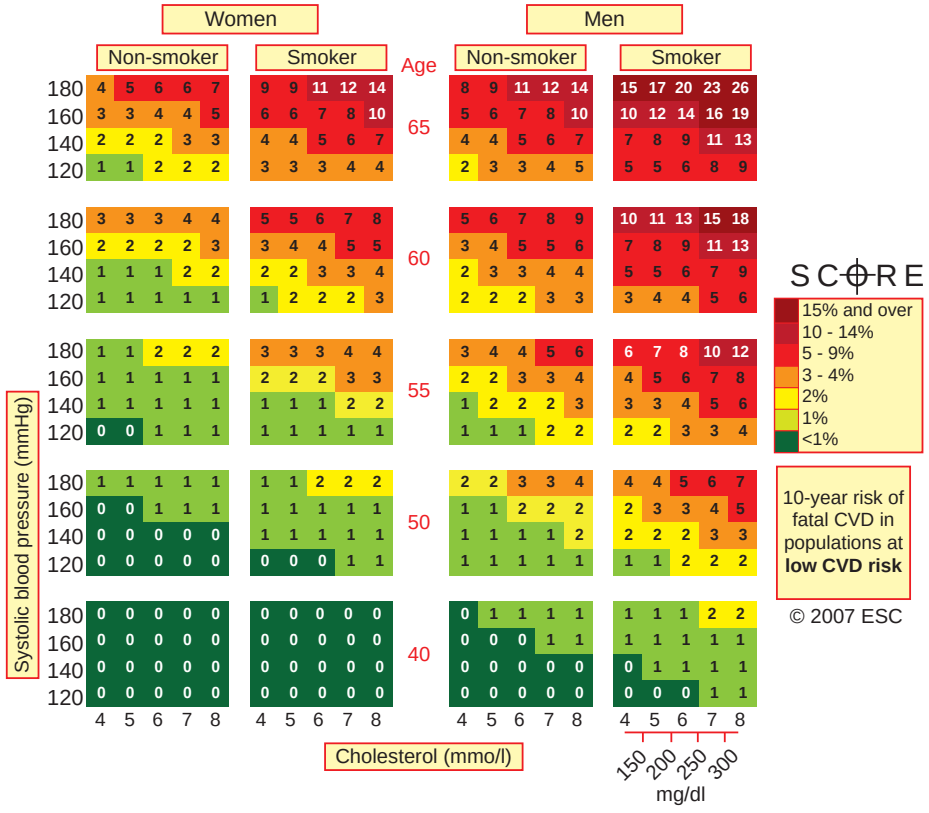
Ischemia miocardică reprezintă consecința dezechilibrului între fluxul sanguin coronarian (oferta de oxigen către mușchiul cardiac) și necesitățile miocardice (cererea de oxigen).

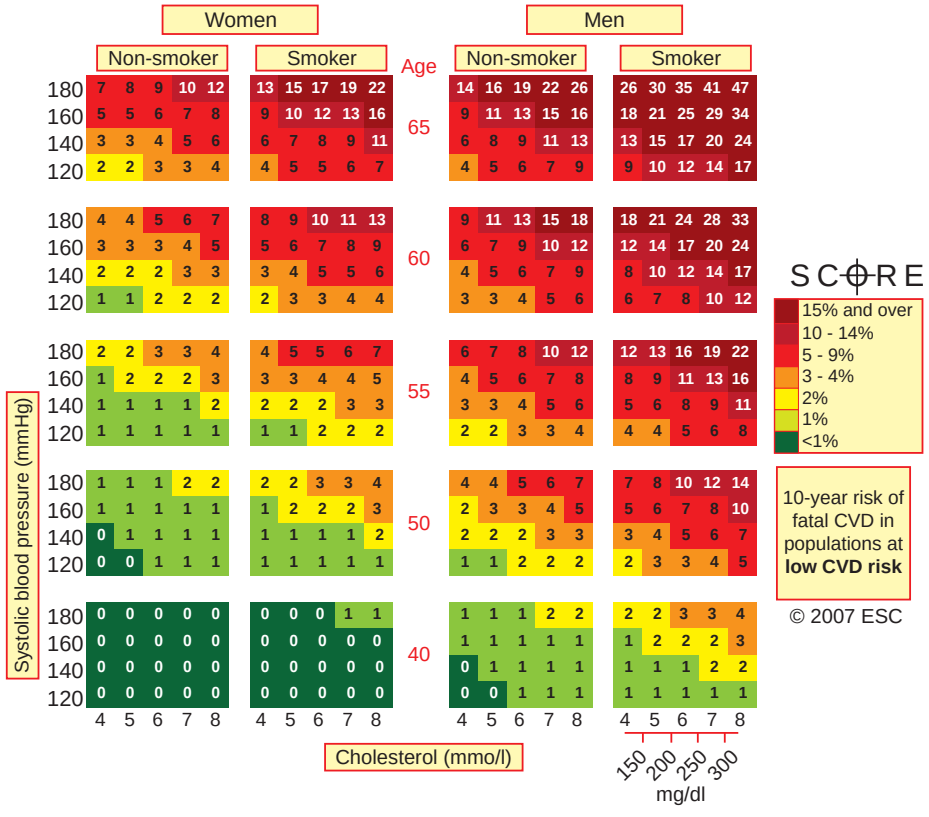
În funcție de prezența sau absența durerii, BCI prezintă mai multe forme clinice care sunt redate în 🗎 Tabelul 1. Astfel BCI se poate prezenta ca **angină pectorală** (AP), caracterizată prin durerea toracică tipică, sau boală ischemică nedureroasă. Angina pectorală poate fi **AP stabilă (de efort) sau AP instabilă (AI).** Forma acută a BCI cu durere de repaus, ce reprezintă urgență de internare, este reprezentată de **sindroamele coronariene acute (SCA).** Clasificarea acestora se face în funcție de modificările ECG la prezentare în ***sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST (SCA-NST) și sindroame coronariene acute cu supradenivelare de segment ST (infarctul miocardic acut transmural, IMA)***. (▶ Figura 2) Angina instabilă are mai multe forme clinice ce vor fi detaliate în capitolul III.

Uneori se folseşte termenul de ***angină funcțională*** care defineşte situațiile în care este prezent un dezechilibru dintre flux şi necesarul de oxigen fără afectare coronară propriu-zisă, ca de exemplu în anemie, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică, tireotoxicoză.

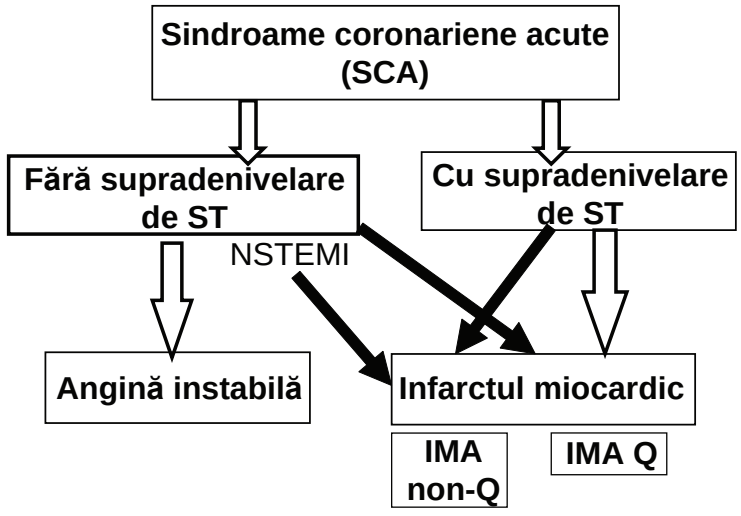
Sindromul X coronarian se definește ca prezența ischemiei dovedită prin modificări ECG de repaus sau la efort, cu artere coronare epicardice normale angiografic, în absența diabetului zaharat. Este mai frecvent la femei tinere, are prognostic vital excelent și este detaliat la etiologie.

▶ Figura 1 – Riscul de mortalitate cardiovasculară exprimată prin asocierea de factori de risc (HTA, fumat și nivelul colesterolemiei serice) în raport cu sexul și vârsta, elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie: riscul SCORE. 1A. Riscul de mortalitate în țările cu risc înalt nord și central – europene. 1B. Riscul de mortalitate în țările cu risc redus sud – europene.





▶ Figura 2 – Clasificarea sindroamelor coronariene acute (după Braunwald)



Tabelul 1 **Forme clinice ale bolii cardiace ischemice**

Dureroase	Nedureroase
Acute angina instabilă infarctul miocardic acut Cronice angina pectorală stabilă (de efort)	Tulburări de ritm şi de conducere Moartea subită cardiacă Ischemia silenţioasă Insuficienţa cardiacă ischemică/ cardiomiopatia dilatativă ischemică Insuficienţa mitrală ischemică

I. 2. ETIOLOGIA BCI. FACTORI DE RISC

Etiologia este reprezentată în principal de afectarea coronarelor mari epicardice, care este în 95% dintre cazuri aterosclerotică. Anomaliile congenitale coronariene, emboliile coronare şi angina microvasculară reprezintă situaţii etiopatogenice mult mai rare

FACTORII DE RISC PENTRU ATEROSCLEROZĂ

Ateroscleroza este o boală inflamatorie a peretelui arterial indusă de lezarea continuă sau acută repetată a endoteliului cu debut foarte precoce încă din prima decadă. Nivelele crescute de LDL, HTA, diabetul zaharat, fumatul, homocisteina, inflamaţia locală şi cea sistemică, scăderea HDL, precum şi alţi factori (stresul psiho-social, hipercoagulabilitatea, iradierea) joacă un rol important în aterogeneză.

Factorii de risc ai aterosclerozei se împart în mai multe categorii:

» factori de risc traditionali şi factori de risc moderni (Tabelul 2) sau
» factori de risc modificabili şi factori de risc nemodificabili

Dintre factorii tradiţionali vârsta, sexul şi antecedentele familiale de boală cardiacă ischemică sunt nemodificabili, toţi ceilalţi putând fi controlaţi.

Un rol important în patogenia aterosclerozei îl au şi factorii genetici şi stilul de viaţă. Unele polimorfisme genice cum sunt cele ale enzimei de conversie a angiotensinei, ale metabolismului lipoproteinelor, ale determinismului TA, inflamaţiei şi stress-ului oxidativ au fost corelate modest cu progresia aterosclerozei coronare şi instalarea SCA.

Dintre factorii de risc pentru ateroscleroza cei mai importanţi sunt dislipidemia, HTA, tabagismul, DZ.

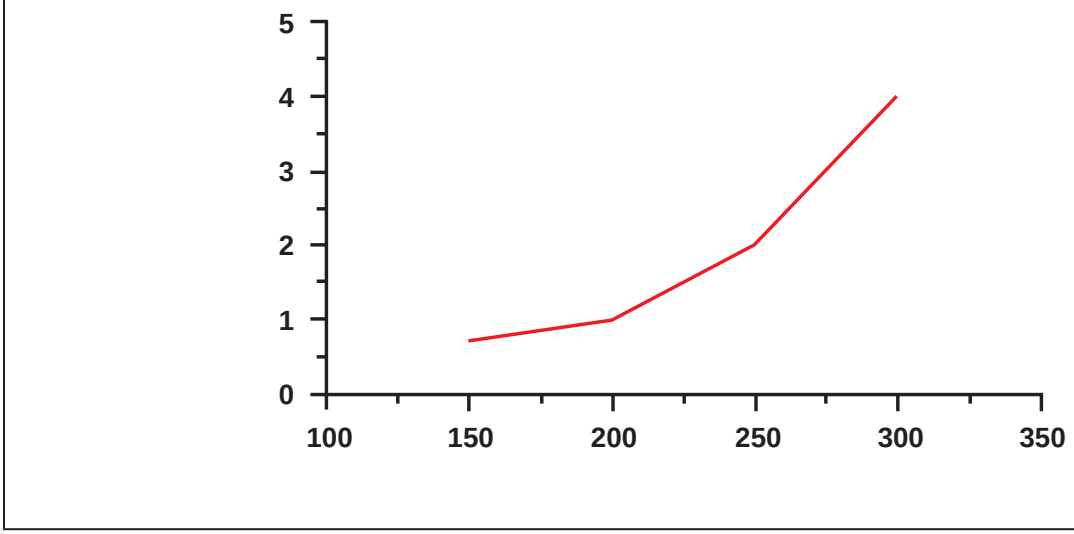
Tabelul 2 **Factori de risc ai aterosclerozei**

FACTORI DE RISC TRADIȚIONALI	FACTORI DE RISC MODERNI
hipercolesterolemia	fibrinogen crescut
LDL crescut	Factor VII scăzut
HDL scăzut	Factor von Wilebrand scăzut
tabagism cronic	activarea trombocitelor
hipertensiunea arterială	creşterea PAI-1
obezitatea	scăderea activatorului tisular al plasminogenului endogen
diabetul zaharat	deficit de antitrombină III
antecedente familiale de BCI	prezența de D-dimeri
sedentarism	nivel crescut de homocisteină
stres	nivele crescute de Lp-A
sexul masculin	nivele reduse de estrogeni
vârsta înaintată	creşterea proteinei C reactive nivel crescut de leucocite vâscozitate crescută a plasmei polimorfism genetic al EC, apoproteinei E şi angiotensinei anticorpi anti LDL-oxidat infecții cronice cu Chlamidia pneumoniae, Cytomegalovirus, Helicobacter pilori

Dislipidemia

Există o relație strânsă între nivelul mediu de colesterol într-o populație dată și morbi/mortalitatea de cauză cardiovasculară. Studiile epidemiologice au demonstrat o creștere a incidenței manifestarilor aterosclerotice în populațiile în care nivelul colesterolului seric au depășit valoarea de 150 mg/dl (3,9 mmoli/l). (▶ Figura 3)

▶ Figura 3 – Relația între concentrația colesterolului plasmatic și riscul la șase ani pentru boală coronariană la 361 662 bărbați cu vârste cuprinse între 35 și 57 de ani urmăriți în timpul studiului MRFIT.



Numeroase studii indică faptul că scăderea colesterolului cu ajutorul tratamentului cu statine diminuează în mod semnificativ riscul cardiovascular. Mai mult, scăderea concentrației de colesterol determină încetinirea progresiei leziunilor aterosclerotice. Se estimează că dislipidemia este prezentă la peste 70% din pacienții cu boală cardiacă ischemică.

Bilantul lipidic este necesar la toți pacienții la care se dorește evaluarea riscului de ateroscleroză. Acest bilanț cuprinde dozarea: colesterolului total, al HDL colesterolului, LDL colesterolului și a trigliceridelor. Toate fracțiunile lipidice au rol în procesul de ateroscleroză

Hipertensiunea arterială

Ateroscleroza nu se întâlnește decât în sectorul arterial. Sectoarele cu presiune joasă nu dezvoltă niciodată această anomalie (cu excepția plasării unei vene în sectorul arterial - este cazul by-passului aorto-coronarian cu graft venos - la care vena se arterializează și poate fi atinsă de un proces de ateroscleroză). Studiile au demonstrat faptul că o creștere a tensiunii arteriale predispune la ateroscleroză printr-un mecanism de disfuncție și denudare endotelială, care favorizează trecerea LDL-colesterolului subendotelial.

Există o relație lineară între presiunea arterială sistolică, cea diastolică și riscul de ateroscleroză la nivel coronarian. Studiile clinice au demonstrat faptul că scăderea presiunii arteriale duce la scăderea riscului de infarct de miocard.

Tabagismul

Tabagismul este cel mai puternic factor de risc accelerator al aterotrombozei și al complicațiilor sale.

Relația dintre tabagism și infarctul de miocard se manifestă prin creșterea importantă a incidenței infarctului la pacienții fumători. Mai mult, oprirea fumatului duce la diminuarea riscului de apariție a bolii coronariene acute.

Există de asemenea o relație importantă între fumat și moartea subită; marea majoritate a deceselor subite la subiecții peste 45 de ani este legată de existența unei boli coronariene. La autopsie se descoperă frecvent plăci de aterom bogate în lipide, ulcerate și trombozate, plăci ce apar mai frecvent la fumatori.

Fumatul acționează printr-o serie de mecanisme în procesul aterogenetic. Se asociază cu un efect negativ asupra lipidelor serice și cu insulino-rezistența. Radicalii liberi eliberați prin fumatul de țigarete determină distrucția lipidelor, cu formarea de particule oxidate proaterogene, în special LDL colesterol oxidat. Același efect se observă și la pacienții fumători pasivi.

De asemenea, fumatul activează sistemul nervos simpatic, cu creșterea alurii ventriculare și a tensiunii arteriale, cu vasoconstricție tegumentară și coronariană.

Fumatul determină un status protrombotic prin inhibarea eliberării plasminogenului tisular la nivelul endoteliului, creșterea concentrației fibrinogenului plasmatic, creșterea activității plachetare, creșterea expresiei factorului tisular și, la pacienții cu boala pulmonară avansată, creșterea vâscozității sângelui prin poliglobulia secundară. Poate determina stres vascular parietal prin tulburările de producție ale prostaciclinelor și creșterea interacțiunii între plachete și endoteliu. De asemenea, fumatul scade dilatația dependentă de endoteliu și rezerva coronariană de flux. Potențează disfuncția endotelială indusă de dislipidemie.

Are efecte inflamatorii, fumatul asociindu-se cu creșterea concentrației serice de proteină C reactivă și fibrinogen, precum și a moleculelor de adeziune solubile. Fumatul determină și creșterea concentrațiilor plasmatice de homocisteină ce determină injurie vasculară prin mecanisme multiple.

Diabetul zaharat

Diabetul zaharat non-insulino-necesitant sau insulino-necesitant este un important factor de risc pentru ateroscleroză. El se asociază cu leziuni aterosclerotice multiple și cu un risc mai mare de tromboză intraarterială. În plus, diabeticul asociază microangiopatia diabetică care este un factor de risc suplimentar pentru leziuni cutanate periferice. Riscul bolilor legate de ateroscleroză la diabetic este cu atât mai mare cu cât diabetul este mai puțin controlat. Valoarea HbA1c poate fi de un real ajutor în acest sens.

Totuși, studiile ce au încercat un control strict al valorilor glicemice, în special la pacienții vârstnici, nu au dovedit o scădere dramatică a incidenței complicațiilor aterosclerotice. Trebuie însă menționat faptul că un control riguros al celorlalți factori de risc ai aterosclerozei este cu atât mai important la diabetic.

Diabetul este implicat în procesul aterosclerotic printr-o serie de mecanisme incomplet cunoscute . Rezistența la insulină, hiperinsulinemia, intoleranța la glucoză par să favorizeze ateroscleroza, în principal probabil prin inducerea disfuncției mecanismelor moleculare ale homeostaziei endoteliale.

De asemenea, diabetul se asociază frecvent cu dislipidemie și obezitate, care predispune la sedentarism, favorizând procesul aterosclerotic.

Alți factori de risc ai aterosclerozei mai pot fi:

1. sedentarismul care e puternic asociat cu infarctul de miocard; în sens invers, activitatea fizica regulată reprezintă un factor de protecție major împotriva complicațiilor aterosclerozei. În plus, sedentaritatea se asociază în mod semnificativ mai frecvent cu fumatul.
2. obezitatea
3. sindromul metabolic reuneste o serie de simptome care sunt legate de o hiperactivitate a sistemului simpatic. Hipertensiunea este cea mai importantă din aceste tulburări, dar se întâlnesc şi obezitatea rezistentăă la insulină, intoleranța la glucoză şi anomaliile la nivelul lipidelor din sânge. Conceptul de „sindrom X metabolic"reprezintă o tentativă de integrare a acestor observații clinice şi experimentale într-un cadru fiziologic coerent. Sindromul metabolic nu reflectă un singur proces de boală. Existența sindromului metabolic în practică se defineşte ca o asociere a cel puțin trei factori de risc ai aterosclerozei: toleranță alterată la glucoză sau glicemie moderat crescută (1,2g/l), trigliceride mai mari de 1,7g/l, HDL colesterol <0,4 g/l la bărbați si 0,5g/l la femei, diametrul crescut al taliei >102 cm la bărbat şi >88 cm la femeie, hipertensiune arterială (130/85 mmHg).

Diagnosticul de ateroscleroză poate fi astfel bănuit în prezența mai multor factori de risc ai aterosclerozei. Mai mult, se pune problema de determinare a nivelului absolut de risc a unui pacient care nu are o manifestare clinică secundară aterosclerotică dar are factori de risc pentru ateroscleroză.

Există numeroase formule de calcul și scheme propuse pentru calcularea riscului. Cea mai simplă metodă este cea de cumulare a factorilor de risc ai aterosclerozei. (🖹 Tabelul 3)

🖹 Tabelul 3 **Metoda de evalaure a riscului absolut cardiovascular**

Factori de risc	Bărbat	Femeie
sex	1pct	0
Vârsta	>50 = 1 pct	>55 ani = 1 pct
AHC de manif. ATS	1 pct	1 pct
LDL colest >1,6 g/l	1 pct	1 pct
HTA	1 pct	1 pct
Diabet	2 pct	2 pct
Tabagism	2 pct	2 pct

Un număr de factori de risc mai mare de 3 și/sau un scor mai mare de 5 plasează pacientul în categoria cu risc înalt și necesită inițierea unei atitudini terapeutice de modificare a acestor factori de risc (în cazul factorilor ce pot fi modificați). Această evaluare cuprinde doar factorii de risc clasici ai aterosclerozei de aceea, acest tip de evaluare necesită probabil o revizuire care să includă și factorii de risc descriși recent.

Calculul matematic al factorilor de risc se asociază examenului clinic riguros. Există și metode imagistice ca de exemplu ecotomografia de artere carotide, de determinare directă a existenței plăcilor de aterom la nivelul arterelor, a căror semnificație prognostică este larg disputată în numeroase studii și care au o utilitate practică limitată.

După stabilirea riscului cardiovascular un rol important în managementul acestui pacient îl are relația medic-pacient. Modificarea factorilor de risc cardiovasculari nu se poate face decât printr-o colaborare strânsa între medic și pacient, acesta din urmă trebuind să fie foarte bine informat asupra riscului și asupra metodelor prin care acest risc poate fi diminuat (nu trebuie să uitam faptul că prezența factorilor de risc ai aterosclerozei într-o primă etapă asimptomatică a bolii necesită o complianță crescută a pacientului pentru modificarea profilului stilului de viață).

I. 3. PATOGENIA ATEROSCLEROZEI

Fenomenul de aterogeneza începe prin infiltrarea lipidică la nivelul intimei, ce antrenează o îngroșare a acesteia. Ulterior are loc o proliferare a celulelor musculare netede și a țesutului conjunctiv, ce antrenează formarea unei placi instabile inflamatorii, cu un nucleu necrotic central bogat în detritusuri celulare, cristale de colesterol și calciu,

înconjurat de o capsulă fibroasă formată din celule musculare netede, celule spumoase și cristale de colesterol, cu distrucție concomitentă a membranei limitante elastice interne.

Există mai multe stadii ale infiltrării ateromatoase, exprimate prin leziuni histopatologice tipice. (🖹 Tabelul 4)

Striurile lipidice reprezintă prima fază a aterosclerozei din punct de vedere histopatologic. Are loc o îngroșare focală a intimei, prin creșterea numărului de celule netede și a matricei extracelulare. Aceste celule netede, derivate probabil din celulele stem hematopoietice, migrează și proliferează la nivelul intimei. Ulterior are loc o acumulare intracelulară și extacelulară de lipide ce dă naștere striurilor lipidice. Biglicanul, un proteoglican cu greutate moleculară mică de tip dermatan sulfat poate fi detectat la nivelul intimei segmentelor aterosclerotice coronariene. El poate atrage și lega lipoproteine, inclusiv apolipoproteina E, VLDL, LDL și HDL. Striurile lipidice conțin și macrofage cu un număr variat de limfocite T.

Pe măsură ce aceste leziuni evoluează, din ce în ce mai multe celule musculare netede migrează la nivelul intimei. Celulele musculare netede aflate în profunzimea stratului de striuri lipidice pot fi distruse prin apoptoză, proces ce se asociază cu infiltrare suplimentară de macrofage și detritusuri citoplasmatice care se pot calcifica, determinând astfel tranziția striurilor lipidice către placa de aterom.

🖹 Tabelul 4 **Clasificarea AHA a leziunilor aterosclerotice**

Grad AHA	Criteriu	Comentarii și corespondențe macroscopice
0	Arteră normală cu sau fără îngroşare intimală adaptativă	Țesut normal
1	Macrofage izolate cu conținut lipidic; fără lipide extracelulare; creştere adaptativă variabilă a intimei vizibilă cu colorație lipidică	Leziune aterosclerotică inițială, uneori vizibilă macroscopic
2	Numeroase macrofage, uneori în straturi, cu particule fine de lipide extracelulare; îngroşare intimală adaptativă variabilă	Striuri lipidice vizibile macroscopic
3	Macrofage numeroase, cu depozite lipidice extracelulare importante; fără miez lipidic bine definit	Plăci lipidice, striuri lipidice, leziuni intermediare sau leziuni de tranziție
4	Numeroase macrofage cu lipide extracelulare ce prezintă miez lipidic bine definit, dar cu suprafață luminală acoperită de intimă relativ normală	Aterom, placa fibroasă
5	Numeroase macrofage cu miez lipidic unic sau multiplu bine definit, cu capsulă fibroasă reactivă bine definită, cu vascularizație sau impregnare calcică	Fibroaterom, placă fibroasă
6	Toate formele enumerate anterior plus defecte de suprafață cu hematom, hemoragie sau tromboză	Leziune complicată

Placa fibroasă reprezintă striuri lipidice ce evoluează prin acumulare de țesut conjunctiv, cu creșterea numărului de celule musculare netede și lipide, frecvent cu un nucleu extracelular lipidic.

Leziunile avansate sunt reprezentate de placile fibroase ce conțin un nucleu lipidic necrotic bogat în lipide, care poate eventual să prezinte calcificări. Aceste leziuni avansate sunt asociate cu remodelare la nivelul arterelor coronare. Există o remodelare pozitivă definită ca o creștere locală compensatorie a diametrului vascular, ca răspuns la creșterea volumului plăcii (ateroscleroză dilatativă) și o remodelare negativă definită ca o scădere a suprafeței membranei elastice externe, cu scăderea diametrului vascular la nivelul leziunii aterosclerotice (ateroscleroză obstructivă). Remodelarea pozitivă se consideră a fi un mecanism compensator în boala arterială coronariană precoce, ce previne pierderea de lumen vascular în opoziție cu creșterea în volum a placii de aterom. Există corelații între tipul de remodelare și tipul de placă. Remodelare pozitivă se asociază cu placile complexe, instabile, la pacienții ce se prezintă cu angor instabil, în timp ce remodelarea negativă se asociază cu plăci cu volum scăzut, stabile, la pacienți ce prezintă angor stabil.

La nivelul plăcilor de aterom apar complicații manifestate prin ulcerație, tromboză, ruptură, anevrism sau embolie. Evoluția plăcii de aterom se face în mai multe etape, în care placa de aterom stabilă devine prin una din complicațiile descrise mai sus instabilă, ulterior ea trecând din nou într-un stadiu stabil sau complicându-se major.

Plăcile de aterom apar la nivelul arterelor coronare și la nivelul aortei abdominale înainte să atingă arterele iliace și carotide. Anumite artere, cum ar fi arterele mamare, axilare și carotide externe nu sunt decât rareori prinse în procesul de ateroscleroză, iar atunci când sunt afectate ele sunt cuprinse tardiv în acest proces. Astfel se explică de ce manifestarile cardiace sunt mai frecvente decât ocluziile carotidiene și le preced cu aproximativ 10 ani.

Plăcile de aterom nu sunt importante prin ele însele ci prin consecințele lor. Ele se pot ulcera provocând o tromboză acută a vasului sau pot evolua progresiv determinând îngustarea lumenului până la ocluzie, cu posibilitatea dezvoltării în timp a unei circulații colaterale.

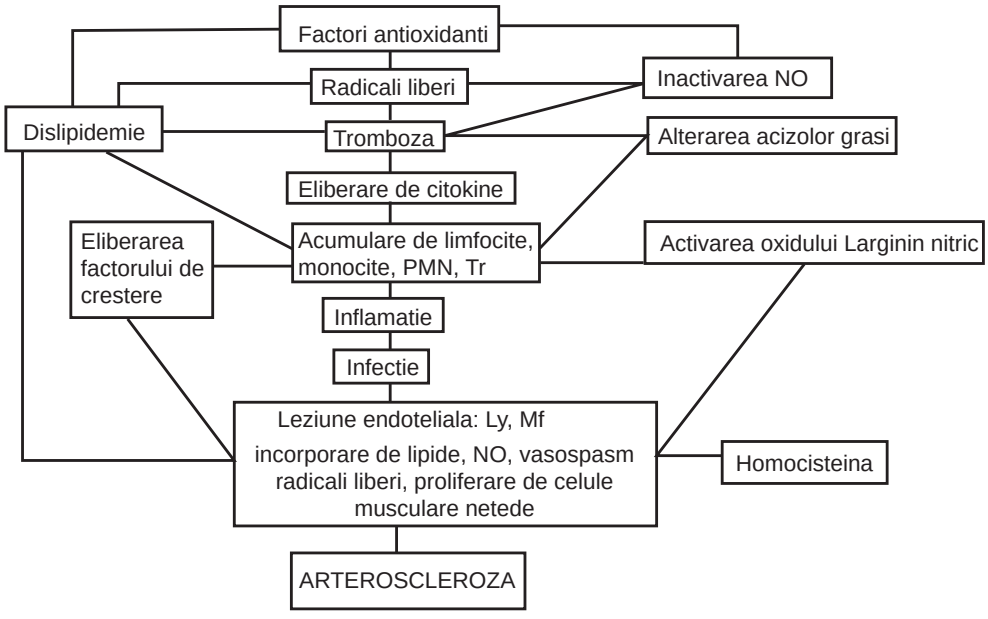
Tromboza arterială este unul din elementele evolutive importante ale procesului de ateroscleroză. Placa de aterom o perioadă lungă de timp evoluează subendotelial, fără a perturba hemodinamica vasului, acesta adaptându-se prin modificarea conformațională a peretelui (remodelarea pozitivă) astfel încât diametrul lumenului rămâne nemodificat. Atunci când însă placa de aterom atinge o grosime critică (aproximativ 40% din grosimea peretelui vascular) vasul își pierde această capacitate de adaptare, devine rigid, iar placa de aterom începe să se dezvolte spre lumen, determinând diminuarea progresivă a diametrului vascular. Mecanismul de creștere în grosime a plăcilor de aterom se bănuiește a fi un proces continuu de microleziuni si microtromboze.

Se disting două tipuri de plăci de aterom: plăcile cu nucleu bogat în lipide, cu o capsulă subțire, fragilă, predispuse ulcerării și trombozei (placa vulnerabilă) și plăcile vechi, fibroase, cu conținut mai sărac în colesterol ce sunt înconjurate de o capsulă mai groasă și care sunt mai stabile și mai puțin predispuse trombozei acute (placa stabilă).

Probabilitatea de apariție a accidentelor clinice la nivelul plăcilor de aterom crește cu cât numărul de plăci crește, deci proportional cu extinderea morfopatologică a procesului de ateroscleroză.

Există multipli factori care contribuie la patogeneza plăcii de aterom: disfuncția endotelială, dislipidemia, factorii inflamatori și imunologici, ruptura plăcii și fumatul. (▶ Figura 4)

▶ Figura 4 – Factorii patogenici implicați în aterogeneză



Disfuncția endotelială indusă de dislipidemie este una din etapele fundamentale în inițierea procesului aterosclerotic. Modificările precoce ce preced formarea plăcii de aterom au loc la nivelul endoteliului. Aceste modificări includ creșterea permeabilității endoteliale pentru lipoproteine și alți constituenți plasmatici, ce este influențată de oxidul nitric, prostacicline, factori derivați din plachete, angiotensină II și endotelină. Are loc adeziunea endotelială a leucocitelor mediată de L-selectină, integrine, celule de adeziune placheto-endotelială de tip 1, celule de adeziune vasculo-celulară de tip 1. Ulterior are loc migrarea leucocitelor în peretele arterial, mediată de lipoproteinele oxidate cu greutate moleculară mică, monocite chemotactice, interleukina 8, factorul de creștere derivat din plachete, factorul de stimulare al coloniilor de macrofage și osteopontină. (🖹 Tabelul 5)

Tabelul 5 **Factorii cauzali și interventii terapeutice care amelioreaza funcția endotelială**

Factorii asociați cu disfuncție endotelială	Intervenții terapeutice ce determină îmbunătățirea funcției endoteliale
Varsta înaintată	L-arginină
Sexul masculin	Estrogen
Istoric familial de BCI	Antioxidanți
Fumat	Oprirea fumatului
Colesterol seric crescut	Scăderea colesterolului
HDL colesterol scăzut	IECA
Hipertensiune	Exercițiu fizic
Homocisteină serică crescută	Scăderea homocisteinemiei
Diabet zaharat	
Obezitate	
Dietele bogate în grăsimi	

Între pacienții cu coronare normale sau boală coronariană minimă, un istoric familial de boală arterială coronariană reprezintă un predictor important al disfuncției endoteliale la nivelul microcirculației. Asocierea disfuncției endoteliale cu prezența istoricului familial de boală coronariană este independentă de ceilalți factori de risc cardiovasculari.

Disfuncția endotelială și tulburările de reactivitate vasculară, ce reprezintă probabil forma cea mai precoce de boală, a fost documentată și la pacienții tineri, cu istoric de boală vasculară precoce în familie, care nu asociază și alți factori de risc cardiovasculari și care prezintă rude de gradul întâi cu diabet zaharat tip 2 sau diabet insulino-necesitant. Disautonomia și tulburările de neurotransmisie pot reprezenta factori importanți ce determină reactivitatea vasculară.

Disfuncția endotelială este indusă de LDL-ul oxidat, poate fi agravată de fumat și poate fi ameliorată de corectarea hiperlipemiei prin dietă sau terapia cu statine, ce crește biodisponibilitatea oxidului nitric, de administrarea de IECA și de antioxidanți de tipul vitaminei C sau flavonoizilor ce se găsesc în vinul roșu sau sucul de grapefruit.

Inflamația

Leziunile inflamatorii la nivelul plăcii de aterom au fost puse în evidență de la primele observații histologice. Ambele căi inflamatorii, atât cea celulară cât și cea umorală par a fi implicate.

Macrofagele modificate de LDLul oxidat eliberează o serie de substanțe proinflamatorii, citokine, factori de creștere.

Markerul cel mai studiat în evaluarea procesului aterogenic a fost proteina C reactivă (rectant de fază acută), care se asociază puternic cu dezvoltarea placii de aterom, deși cauzalitatea directă nu a fost stabilită.

Citokinele joacă un rol esențial în aterogeneză, eliberarea lor fiind stimulată de modificarea LDL, formarea de radicali liberi, stresul hemodinamic, hipertensinea arterială și infecția. Rolul cel mai important îl au interleukina 1 și factorul de necroză tumorală α.

Factorul tisular joacă un rol important în ateroscleroză. Este inițiatorul primar al cascadei coagulării. El are rol atât prin mecanisme coagulo-dependente cât și prin mecanisme coagulo-independente.

Angiotensina II, în concentrații crescute în plasmă, joacă un rol important în ateroscleroză, în special atunci când se asociază cu hiperlipemia. Joacă un rol important în modularea proliferării celulelor musculare netede și în producția de țesut conjunctiv.

Endotelina 1 are un rol important în toate etapele aterogenezei. Este o moleculă potentă ce induce vasoconstricție și are efect mitogenic asupra celulelor musculare netede, stimulând migrarea și creșterea lor. Producția sa este stimulată de LDLul oxidat.

Caracterele de curgere a sângelui în vas au rol în procesul aterosclerotic, mai ales în cazul ramurilor, al bifurcațiilor, prin stresul parietal la acest nivel și alterarea curgerii laminare a sângelui.

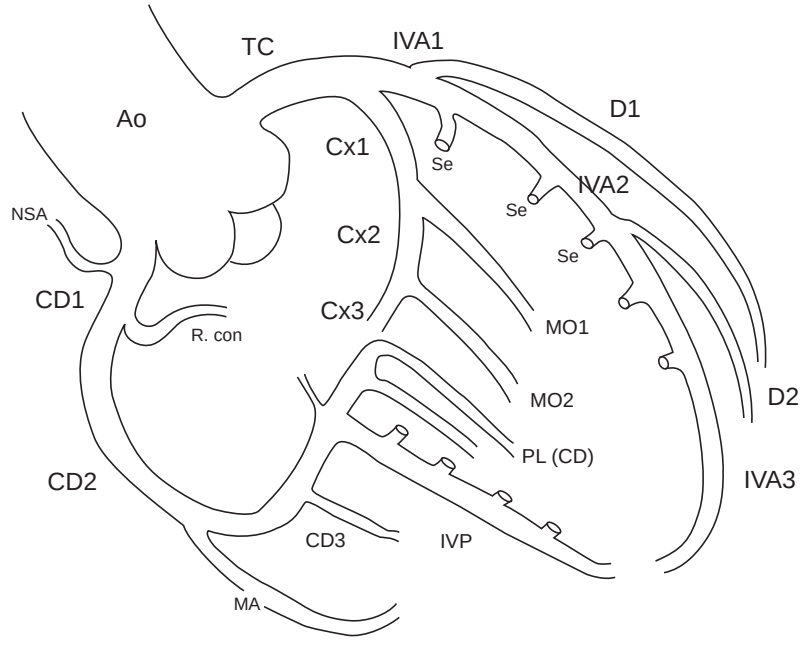
Infecția cronică poate contribui la patogeneza aterosclerozei prin injurie vasculară directă sau status inflamator sistemic. Cele mai studiate organisme au fost Chlamydia pneumoniae, Cytomegalovirus și Helicobacter pylori, precum și enterovirusurile, VHA și Herpes simplex.

Factorii de risc clasici (dislipidemiile, HTA, diabetul zaharat, fumatul) intervin în patogenia aterogenezei prin mecanisme complexe, interrelate (vezi Cap. I.2).

I. 4. ANATOMIA CORONARIANĂ

Din punct de vedere anatomic se descriu două artere coronare, coronara stângă sau trunchiul comun (TC) și coronara dreaptă (CD). Ele au originea în sinusurile Valsalva deasupra planului sigmoidelor aortice la joncțiunea sinotubulară. Trunchiul comun al coronarei stângi este scurt și se bifurcă în artera interventriculară anterioară (IVA) și artera circumflexă (Cx). Astfel irigarea miocardului se face prin intermediul a trei axe coronare principale: IVA, Cx și CD. Circulația coronară este de tip terminal: vasele subepicardice se divid progresiv în ramuri secundare care pătrund în grosimea miocardului și se epuizează la nivel subendocardic. Schema circulației arteriale coronare este prezentată în ▶ Figura 5.

▶ Figura 5 – Aspectul schematic al circulației coronare cu axele principale și ramurile lor, se descrie dominanta dreaptă, cu originea IPV în CD. Ao=aorta ascendentă; TC=trunchi comun; IVA1, IVA2, IVA3 = IVA proximală medie distală; D1, D2=ramuri diagonale; Se=ramuri septale; Cx1, Cx2, Cx3=Cx proximală medie și distală; MO1, MO2=ramuri marginale; CD1, CD2, CD3=CD proximală medie și distală; NSA=artera nodului sinusal; R.con=artera conului pulmonarei; MA=marginala acută pentru peretele liber al VD; IVP=interventriculara posterioară; PL (CD)=ram postero-lateral al CD.



Din punct de vedere funcțional arterele coronare sunt vase de rezistență, cu o tunică musculară bine dezvoltată. Peretele coronar este constituit însă din trei straturi:

1. **tunica endotelială** este stratul intern și are activitatea metabolică cea mai intensă. Principalele funcții ale endoteliului sunt cea anti-trombotică, vasodilatatoare, anti-proliferativă și anti-inflamatorie.
2. **tunica medie** formată din celule musculare netede este responsabilă de echilibrul între vasoconstricție și vasodilatație (rezerva coronariană de flux);
3. **adventicea** este stratul extern constituit din țesut conjunctiv de susținere și conține "*vasa vasorum*".

Trunchiul comun are originea în sinusul Valsalva stâng la joncțiunea sinotubulară. El are un diametru de 3,5–5 mm (maxim 10 mm) și are lungime variabilă, în medie între 5 și 20 mm. TC se bifurcă în două ramuri principale, IVA și Cx; în 25% din cazuri TC dă naștere unui al treilea ram de calibru egal cu ramurile principale și care poartă numele de ram intermediar. Uneori IVA și Cx au origine separată în sinusul Valsalva stâng.

Interventriculara anterioară continuă traiectul TC și coboară în șanțul interventricular anterior până la apex. IVA este considerată artera coronară principală datorită distribuției ei la nivelul peretelui antero-lateral al inimii și a septului interventricular în 2/3 anterioare. Este artera coronară cu numărul cel mai mare de ramuri secundare. IVA furnizează următoarele ramuri principale:

1. ramurile diagonale sunt în număr de două sau trei şi irigă peretele anterolateral al VS; au dimensiuni variate, uneori asemănătoare cu ale vasului principal;
2. ramurile perforante septale sunt responsabile de irigarea septului interventricular. Prima arteră septală (sau septala majoră) este un ram de calibru mai mare care irigă fasciculul His şi ramurile acestuia.

IVA se împarte în trei segmente principale: proximal cuprins între TC și originea primei diagonale sau a primei septale; mediu care se întinde între prima și a doua diagonală; segmentul distal este cuprins între a doua diagonală și apex.

Circumflexa (Cx) are calibru asemănător cu IVA și după originea în TC se plasează în șanțul coronar stâng în vecinătatea inelului mitral posterior. Ea irigă miocardul peretelui lateral și posterior al VS. Cx furnizează următoarele ramuri:

1. ramurile marginale (între 1 şi 3) irigă peretele lateral al VS şi se întrepătrund cu ramurile diagonale ale IVA. Ele mai poartă numele de "ramuri pentru marginea obtuză" a VS. Între ramurile marginale poate fi încadrat şi ramul intermediar cu origine în TC.
2. în 10% din cazuri Cx este voluminoasă şi ajunge în şantul coronar stâng până la "crux cordis" pe fața diafragmatică a inimii şi dă naştere arterei interventriculare posterioare (IVP) care irigă peretele inferior al VS. În acest caz se spune că artera circumflexă este dominantă, iar coronara dreaptă va fi de obicei hipoplazică.
3. ramurile posterolaterale irigă peretele postero-inferior al VS. Ele au dimensiuni variabile şi pot fi voluminoase când artera Cx este dominantă.

Cx se împarte convențional în trei segmente: proximal cuprins între TC și originea primului ram marginal; segmentul mediu se întinde între primul și al doilea marginal și segmentul distal cuprins între originea ultimului ram marginal și cea a ramurilor posterolaterale.

Coronara dreaptă (CD) își are originea în sinusul Valsalva drept și se împarte și ea în trei segmente: cel proximal este scurt și se întinde de la ostiu până la primul cot al vasului; segmentul mediu este cel mai lung și corespunde traiectului vasului în șanțul coronar drept; segmentul distal se întinde între genunchiul distal și "crux cordis" unde CD se bifurcă în ramul IVP și cel PL.

Ramurile principale ale coronarei drepte sunt următoarele:

1. ramuri atriale, între care artera nodului sinusal;
2. artera infundibulară pentru tractul de ejecție al VD ("artera conului pulmonarei");
3. ramurile marginale pentru ventriculul drept au originea în segmentul mediu al CD; sunt cunoscute sub numele de „ramuri pentru marginea acută" a inimii.
4. artera interventriculară posterioară (IVP) are origine la nivelul "crux cordis" şi irigă peretele inferior al VS şi treimea inferioară a septului interventricular. La 90% din subiecți ramul IVP are originea în CD, situație cunoscută sub termenul de "dominanță dreaptă". IVP dă naştere arterei nodului atrioventricular în 90% din cazuri şi irigă joncțiunea şi fasciculul His.
5. ramurile posterolaterale (PL) sunt complementare ramurilor omonime ale Cx şi vascularizează pereții posterior şi lateral ai VS.

Arterele coronare pot prezenta anomalii congenitale din care cele mai frecvente sunt următoarele:

1. originea Cx în segmentul proximal al CD
2. emergența CD în aorta ascendentă, deasupra joncțiunii sino-tubulare,

3. originea CD în sinusul Valsalva stâng
4. originea TC în artera pulmonară, asociată cu risc de moarte cardiacă subită.

Venele coronare însoțesc arterele omonime și colectează sângele venos miocardic în sinusul coronar care se varsă în atriul drept.

I. 5. FIZIOLOGIA CIRCULAȚIEI CORONARIENE

Determinanții consumului miocardic de oxigen (MVO_2)

În condiții normale consumul miocardic de oxigen (MVO_2) este de 15 ml/min la 100g de țesut și crește la efort numai prin creșterea fluxului sanguin coronar. Factorii determinanți ai consumului miocardic de oxigen sunt împărțiți în majori și minori. (Tabelul 6)

Tabelul 6 **Factorii determinanți ai consumului miocardic de oxigen**

1. Factorii majori:
   a. Tensiunea intraparietală
   b. Contractilitatea (inotropismul)
   c. Frecvența cardiacă
2. Factorii minori:
   a. Menținerea viabilității celulare în condiții bazale
   b. Geneza potențialului de acțiune
   c. Cuplarea excitației cu contracția
   d. Concentrația sanguină şi tisulară a catecolaminelor
   e. Preluarea acizilor graşi

Tensiunea intraparietală reprezintă factorul major al MVO2 deoarece miocardul consumă cel mai mult oxigen în timpul lucrului mecanic responsabil de ejecție. Tensiunea intraparietală rezultă din ecuația Laplace (T = (P x R) / G) în care P este presiunea intracavitară, R = raza cavității ventriculare și G = grosimea parietală. Creșterea presiunii intracavitare (ex. stenoza aortică) sau a diametrului VS (ex. insuficiența aortică sau mitrală) cresc tensiunea intraparietală și implicit MVO_2. MVO_2 este cel mai mare în timpul sistolei ventriculare datorită tensiunii intraparietale mai mari.

Inotropismul sau contractilitatea este o proprietate miocardică intrinsecă ce se apreciază prin viteza de creștere a presiunii intra-miocardice în timpul contracției izovolumice (dp/dt) sau prin viteza de scurtare a fibrelor miocardice. Inotropismul este crescut de catecolamine și de alte inotrop pozitive, precum și de creșterea frecvenței cardiace.

Frecvența cardiacă crește lucrul mecanic cardiac în unitatea de timp și crește inotropismul, ambele având efect de creștere a MVO_2.

Determinanții minori ai MVO_2 sunt legați de consumul de O_2 în condiții metabolice bazale (menținerea viabilității celulare și a potențialului de membrană, geneza potențialului de acțiune).

Determinanții aportului miocardic de oxigen

Debitul coronarian de repaus reprezintă 4–5% din debitul cardiac și este de 100–250 ml/min. În timpul efortului debitul coronar poate crește de 4-5 ori față de valorile de repaus. Miocardul extrage din sângele arterial în repaus cca 75% din oxigen (aproximativ 12 ml oxigen/100 ml de sânge). În cazul creșterii necesarului miocardic de oxigen la efort acesta nu se poate obține prin creșterea suplimentară a extracției din sângele arterial. Singura modalitate eficientă de creștere a aportului de oxigen o reprezintă creșterea fluxului sanguin coronar.

Fluxul coronarian este determinat de raportul între presiunea de perfuzie și rezistența coronară. În practică numai modificările rezistenței vasculare coronare sunt responsabile de adaptarea debitului la creșterea necesarului de oxigen, deoarece presiunea de perfuzie este reglată strict de reflexele baroceptoare. Cu alte cuvinte creșterea fluxului sanguin miocardic se face de fapt numai prin reducerea rezistenței vasculare coronare.

1. **Presiunea de perfuzie coronariană** rezultă din diferența dintre presiunea aortică şi cea din atriul drept. Teoretic creşterea presiunii de perfuzie ar trebui să ducă la creşterea debitului coronar. În condiții normale reflexele baroceptoare cu origine în arcul aortic şi sinusurile carotice mențin presiunea de perfuzie în limite stricte, astfel încât aceasta are un rol limitat în creşterea fluxului sanguin coronar. Chiar atunci când presiunea sistolică scade sub 80 mmHg autoreglarea dependentă de reflexele baroceptoare poate asigura o presiune de perfuzie suficientă. În condiții patologice, prin apariția stenozelor coronare semnificative, scăderea presiunii de perfuzie distal de leziunea stenozantă poate reduce debitul coronar.
2. **Rezistența vasculară coronară** este factorul major de influențare a fluxului coronar şi are trei componente.
   a. Rezistența la flux a vaselor mari epicardice (R1); este minimă dacă vasele sunt normale şi creşte progresiv o dată cu severitatea stenozelor aterosclerotice peste 50% din lumenul vascular.
   b. Rezistența arterelor şi arteriolelor intramurale (20–200 microni: R2) este componenta cea mai dinamică şi este responsabilă de rezerva coronariană de flux.
   c. Rezistența compresivă extravasculară (R3) este determinată de compresia intermitentă a circulației prin contracția miocardului în timpul sistolei şi este mai mare în straturile subendocardice. Densitatea mai mare a capilarelor în straturile subendocardice compensează fenomenul de compresie extravasculară. În timpul diastolei R3 este determinată de presiunea diastolică din VS.
3. **Durata diastolei** este al treilea factor care influențează aportul miocardic de oxigen. În timpul tahicardiei durata totală a diastolei se scurtează, ceea ce reduce fluxul coronarian, pe lângă creşterea consumului de oxigen. Reducerea duratei diastolei asociată cu creşterea rezistenței vasculare compresive prin creşterea duratei sistolei poate determina apariția ischemiei miocardice.

Controlul rezistenței vasculare coronare se face prin:

1. **Autoreglarea fluxului coronarian** permite menținerea constantă a debitului coronar independent de presiunea de perfuzie şi acționează concordant cu reflexele baroceptoare. Autoreglarea se realizează prin echilibrul între vasodilatație şi vasoconstricție la nivelul vaselor epicardice. Ea este eficace la valori presionale medii cuprinse între 40 şi 160 mmHg. Când presiunea de perfuzie scade sub limita inferioară a autoreglării coronarele subepicardice sunt dilatate maximal, iar fluxul va depinde exclusiv de presiunea de perfuzie. În acest caz scăderi mici ale presiunii de perfuzie sunt urmate imediat de reducerea marcată a fluxului sanguin.

Rezistența coronariană poate scade prin vasodilatație de 4-5 ori în timpul efortului față de valoarea de repaus datorită hipoxiei tisulare care acționează prin mecanisme metabolice locale.

a. *Adenozina* este principalul metabolit vasodilatator responsabil de autoreglare. Ea se produce prin degradarea excesivă a ATP în AMPc în timpul ischemiei; concentrația de adenozină din lichidul interstițial este invers proporțională cu fluxul coronar. Ea produce vasodilatație prin intermediul receptorilor specifici (A2) aflați pe celulele musculare netede din peretele vascular. Activarea receptorilor A2 determină creşterea AMPc intracelular, ceea ce reduce Ca din citosol, cu efect vasodilatator. Adenozina este implicată în fenomenul de precondiționare ischemică, prin care miocardul este protejat în cursul ischemiei acute severe dacă aceasta este precedată de perioade variate de ischemie pasageră.

b. *Factorii neurogeni*. Coronarele au inervație adrenergică şi parasimpatică, care poate influența fluxul sanguin. Stimularea simpatică determină vasoconstricție prin stimularea alfa-receptorilor care se găsesc predominant în coronarele mari subepicardice. În condiții patologice stimularea alfa anormală poate fi responsabilă de apariția spasmului întâlnit în angina vasospastică. Beta-receptorii coronarieni sunt de tip beta-2 şi se găsesc mai ales în arteriolele mici de rezistență. Stimularea lor poate induce vasodilatație moderată, iar inhibiția prin betablocante poate determina vasoconstricție (ex. angina Prinzmetal). În condiții fiziologice stimularea simpatică are ca efect global creşterea fluxului coronar prin vasodilatația indusă metabolic a coronarelor de rezistență, deoarece efectul beta-adrenergic (vasodilatator) predomină asupra celui alfa-adrenergic (vasoconstrictor).

Efectele parasimpaticului asupra circulației coronare sunt controversate. În mod normal stimularea vagală produce vasodilatație coronariană moderată cu redistribuția fluxului către zonele subendocardice, mediată de NO. Disfuncția endotelială indusă de HTA, dislipidemie, diabet sau fumat determină un răspuns paradoxal vasoconstrictor la stimularea cu acetilcolină. Aceasta determină vasodilatație în arterele epicardice cu endoteliu normal și vasoconstricție în segmentele de vas infiltrate aterosclerotic.

2. **Rolul endoteliului** depinde de integritatea funcțională a celulelor endoteliale şi se exercită prin intermediul unor factori paracrini eliberați local.
   a. Endoteliul normal eliberează *oxidul nitric* (NO) sau „endothelium-derived relaxing factor" (EDRF). NO este produs în celulele endoteliale din L-arginină sub acțiunea NO-sintetazei endoteliale (eNOS). Difuzia NO în muşchiul neted vascular determină creşterea guanozin-monofosfatului ciclic (GMPc) intracelular cu reducerea disponibilului de calciu în citosol urmată de vasodilatație. Creşterea activității eNOS se poate obține prin creşterea fluxului coronar (stress-ul de „forfecare" sau „shear stress") determinat în situații fiziologice de efortul fizic. Fenomenul poartă numele de vasodilatație mediată de flux şi depinde de producerea NO. Alți stimuli ai producerii de NO sunt hipoxia, bradikinina şi produşii de agregare plachetară (trombina, serotonina, ADP). În condiții patologice diabetul zaharat, HTA, dislipidemia, fumatul duc la apariția disfuncției endoteliale cu inactivarea NO de către anionul superoxid generat prin stress oxidativ, comun tuturor acestor factori de risc. Pierderea vasodilatației coronare induse de NO joacă un rol important în dezvoltarea ischemiei miocardice la pacienții cu ateroscleroză coronară.
   b. *Prostaciclina* (PGI2) este produsă din acidul arahidonic sub acțiunea ciclo-oxigenazei (COX-1) şi are efect vasodilatator asociat cu inhibarea agregării plachetare. În condiții normale producția endotelială de PGI2 este redusă, dar poate deveni relevantă în condiții patologice mai ales în menținerea tonusului vaselor colaterale.
   c. *Endotelinele* (ET-1, ET-2 şi ET-3) sunt polipeptide sintetizate de endoteliu care induc vasoconstricție prelungită spre deosebire de factorii vasodilatatori (NO, PGI-2) care au acțiune de scurtă durată. Pe lângă acest efect ET au efect proliferativ asupra celulelor musculare netede şi induc remodelare vasculară prin intermediul unor receptori celulari specifici (ET-A şi ET-B). Concentrația plasmatică de endotelină este crescută în insuficiența cardiacă, în HTA şi la pacienții cu sindroame coronariene acute.

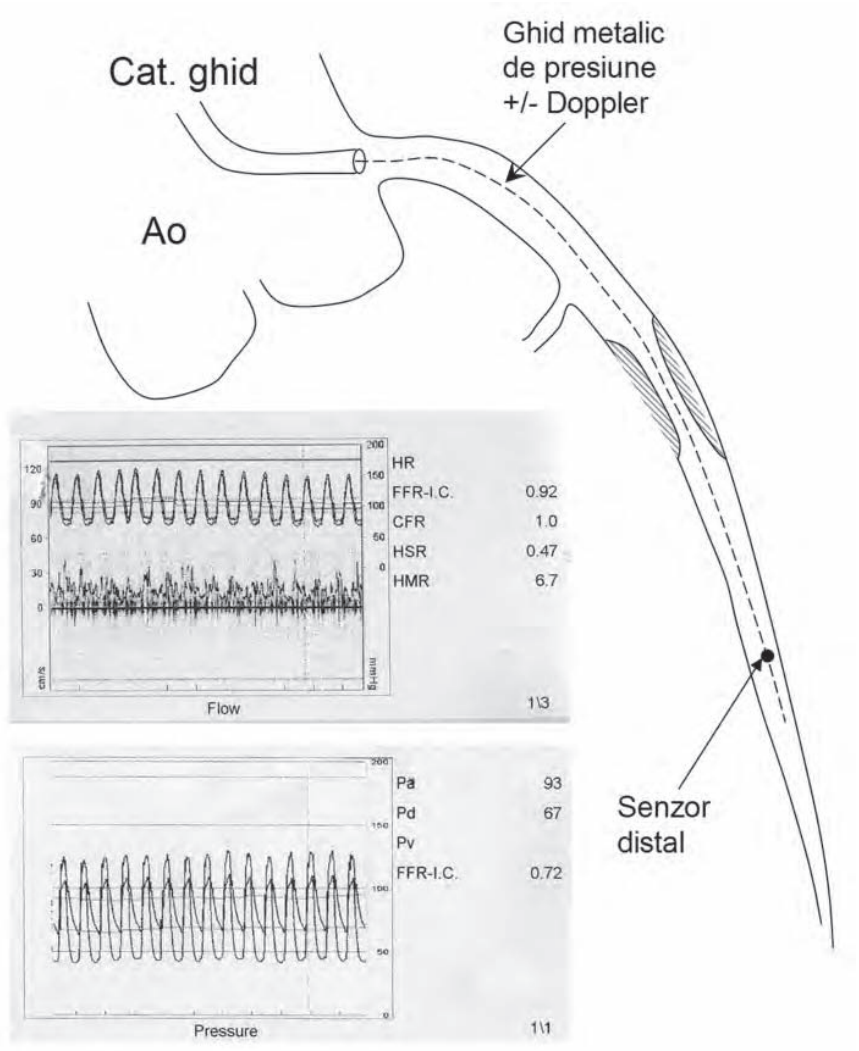
Rezerva coronariană de flux se definește prin capacitatea de creştere a fluxului coronar ca răspuns la vasodilatație maximală. Hiperemia apare la nivelul miocardului distal de stenozele coronare severe prin acumularea intramiocardică de metaboliți vasodilatatori (adenozină, NO, prostaciclină). Vasele de rezistență intramiocardică sunt dilatate maximal prin mecanism metabolic, iar fluxul coronar depinde direct de presiunea de perfuzie aortică şi nu mai depinde de mecanismele de auto-reglare a fluxului descrise mai sus.

Rezerva coronară de flux este redusă în prezența stenozelor coronare aterosclerotice, dar şi în hipertrofia VS de cauze variate (cardiomiopatia hipertrofică, stenoza aortică sau cardiopatia hipertensivă). În aceste condiții reducerea rezervei coronare se datorește atât modificărilor morfologice sau funcționale ale microcirculației, cât şi unor factori extravasculari (hipertrofie miocitară şi reducerea raportului între microcirculație şi masa miocardică) care duce la apariția ischemiei miocardice în lipsa leziunilor stenozante pe vasele mari. Reducerea rezervei coronare de flux este cauza ischemiei şi în angina cu coronare subepicardice normale (sindromul X coronarian).

Rezerva coronariană de flux se poate determina prin metode imagistice neinvazive (scintigrafie miocardică SPECT sau PET) sau invazive prin cateterism cardiac cu măsurarea directă a presiunilor sau a vitezelor de flux în aortă şi intracoronarian; acestea sunt cele mai fiabile. (▶ Figura 6) Măsurătorile se efectuează în condiții bazale şi după administrarea de medicamente cu care se obține vasodilatație maximală în coronarele mici intramurale (ex. adenozină, dipiridamol). Măsurarea rezervei coronare de flux este utilă mai ales pentru evaluarea semnificației funcționale a stenozelor moderate la angiografie (50-70%) şi pentru aprecierea semnificației stenozelor seriate.

Variațiile transmurale ale fluxului coronar. Fluxul sanguin subendocardic este mai mare cu 1,25 ori față de cel subepicardic, asociat cu consum de oxigen mai mare cu 20%. Menținerea uniformă a fluxului transmural arată că vasele subendocardice sunt vasodilatate suplimentar în raport cu cele subepicardice. Consecința directă a vasodilatației subendocardice în condiții bazale este scăderea rezervei coronare de flux la acest nivel. Când fluxul sanguin este limitat de o stenoză pe vasul epicardic proximal hipoperfuzia miocardică şi fenomenele ischemice se produc preferențial în regiunea subendocardică. La acest mecanism se adaugă presiunea extravasculară care este mai mare subendocardic din cauza compresiei sistolice şi depinde direct de durata diastolei. Astfel fluxul sanguin subendocardic este cel mai vulnerabil în cazul reducerii fluxului coronarian total.

▶ Figura 6 – Modalitatea de măsurare a rezervei coronare de flux prin măsurarea presiunii intracoronare. Fluxul coronar în condiții bazale este normal (FFR=0,92, în panelul superior) în timp ce la administrarea de ATP intracoronar se reduce marcat (FFR=0,72, în panelul de jos).



I.6. PLACA INSTABILĂ ȘI TROMBOZA

A. CASCADA ISCHEMICĂ

În condiții normale consumul miocardic de oxigen (MVO_2) este egal cu fluxul coronar atât în repaus cât și la efort. Dezechilibrul dintre fluxul coronar și consumul miocardic de oxigen caracterizează fiziopatologia ischemiei miocardice. Aceasta poate rezulta în principal prin reducerea fluxului sanguin coronar, prin creșterea necesarului de oxigen sau prin mecanisme combinate.

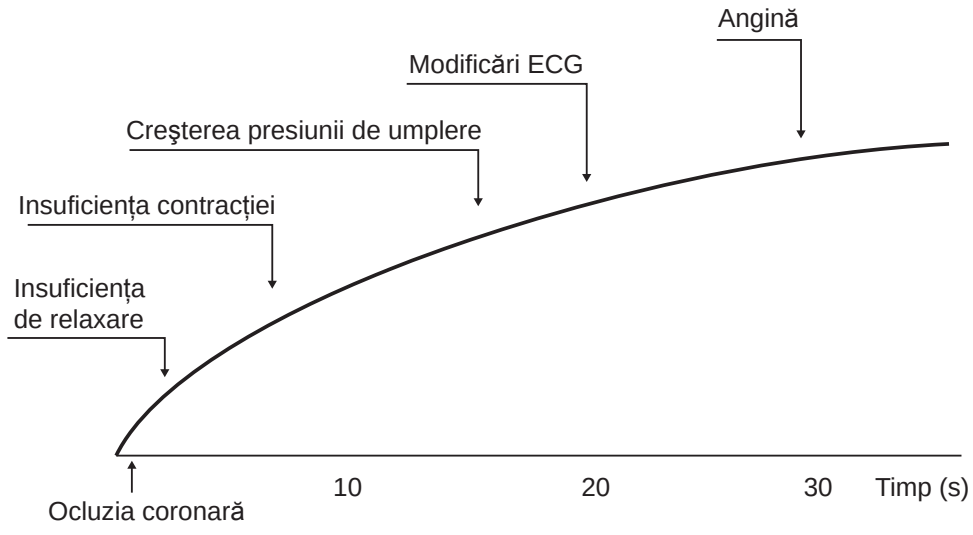
În condițiile de ischemie acută se produce o succesiune de anomalii miocardice, denumite „cascadă ischemică". (▶ Figura 7) Fenomenele se produc consecutiv și sunt următoarele:

a. disfuncția diastolică prin reducerea relaxării și a complianței miocardice;
b. disfuncția sistolică cu tulburări de contracție segmentară;
c. modificările electrice cu expresie ECG;
d. apariția durerii ischemice.

La baza tuturor acestor tulburări stau modificările biochimice produse de ischemia acută. Reducerea fluxului coronarian în timpul episoadelor ischemice determină scăderea presiunii parțiale a O2 la nivel tisular de la 18 la sub 5 mmHg. Aceasta duce la trecerea metabolismului celular de la aerob la anaerob cu următoarele consecințe:

1. *Glicoliza anaerobă şi creşterea producerii de lactat.* Acidul lactic este produsul final al glicolizei anaerobe. Creşterea lactatului se datoreşte şi insuficientei rate de eliminare prin reducerea debitului sanguin coronar. Acumularea de lactat şi a altor metaboliți intermediari are drept consecință acidoza tisulară.
2. *Acidoza intracelulară* sechestrează ionii de Ca în reticulul sarcoplasmic şi deprimă sensibilitatea miofibrilelor la Ca, ceea ce determină reducerea cuplării excitației cu contracția. Acidoza are astfel rol important în depresia inotropismului determinată de ischemie.
3. *Depleția fosfaților macroergici.* Reducerea severă a O2 la nivel celular determină scăderea marcată a producției de ATP prin fosforilarea oxidativă, ceea ce duce la creşterea concentrației intracelulare de ADP şi de fosfați anorganici. Scăderea nivelului ATP la 60% din valoarea normală determină modificări metabolice reversibile şi alterarea funcției contractile. Reducerea producerii ATP la sub 30% din valoarea de bază determină leziuni celulare ireversibile.
4. *Scăderea activității pompelor ionice membranare* implică mai ales ATP-aza Na-K dependentă sarcolemală şi pe cea Na-Ca dependentă din membrana reticulului sarcoplasmic. În consecință K nu mai este reintrodus în celulă după depolarizare şi se acumulează în spațiul extracelular, în timp ce concentrația Na şi a Ca intracelular creşte. Acumularea extracelulară de K creează gradiente regionale între zona ischemică şi cea sănătoasă şi are rol aritmogen, iar acumularea de Na intracelular duce la edem cardiomiocitar.
5. *Alterarea homeostaziei calciului* are importanță majoră în patogenia ischemiei. În timpul episoadelor ischemice concentrația sarcoplasmică a ionului de Ca creşte prin mecanisme multiple. Mecanismul principal este eliberararea Ca în citosol din reticulul endoplasmic şi din mitocondrii. Activarea ATP-azei Na-Ca dependente de la nivel sarcolemal reprezintă un mecanism secundar. Cuplarea eliberării crescute a Ca din reticulul endoplasmic şi mitocondrii cu activarea ATP-azei Na-Ca dependente de la nivel sarcolemal duce la creşterea necontrolată a Ca citosolic. Alterarea homeostaziei calciului contribuie la anomaliile de contracție miocardică întâlnite în timpul ischemiei acute.

▶ Figura 7 – „Cascada ischemică": succesiunea fenomenelor miocardice care au loc în cursul ocluziei coronariene tranzitorii (după Sigarart et al.)



Modificările funcției mecanice miocardice sunt primele care apar în cursul cascadei ischemice la cca 30 sec de la instalarea ischemiei acute. Ele sunt consecința modificărilor biochimice şi metabolice enumerate anterior şi sunt segmentare în raport cu teritoriul miocardic ischemic. Amploarea disfuncției contractile depinde de severitatea reducerii fluxului coronar, de durata ischemiei şi de întinderea zonei ischemice.

a. **Funcția diastolică** este prima afectată deoarece relaxarea protodiastolică, cu creşterea timpului de relaxare izovolumică, este un proces activ consumator de energie. Pe lângă prelungirea relaxării izovolumice ischemia determină reducerea complianței miocardice. Anomaliile diastolice sunt şi mai severe dacă ischemia acută se suprapune bolii coronariane cronice cu fibroză interstițială sau hipertrofiei miocardice pre-existente. Modificările proprietăților diastolice determină creşterea presiunii telediastolice responsabilă de apariția dispneei în timpul accesului anginos.

b. **Funcția sistolică** este de asemenea afectată segmentar la reducerea fluxului coronar cu cca 20%. Ischemia miocardică acută induce mai multe tipuri de modificări ale funcției contractile segmentare:
   - » Inițial se observă asinergia contracției;
   - » Ulterior apare reducerea vitezei şi a duratei de contracție cu apariția hipokineziei segmentare în general reversibilă;
   - » Reducerea fluxului cu 80% este asociată cu instalarea akineziei;
   - » Diskinezia segmentară se asociază cu expansiunea sistolică a zonei ischemice.

Akinezia şi diskinezia sunt întâlnite atât pe miocard viabil (miocard şocat sau hibernant), cât şi în necroza miocardică, ireversibilă. Impactul ischemiei asupra funcției sistolice depinde de întinderea zonei ischemice şi de proprietățile mecanice ale miocardului non-ischemic. Ischemia acută severă şi întinsă asociată cu disfuncție contractilă pre-existentă poate reduce marcat debitul cardiac cu apariția insuficienței acute a VS.

c. **Consecințele electrice ale ischemiei miocardice acute** succed fenomenele mecanice şi se manifestă prin modificările fazei terminale ST-T, eventual ale complexului QRS şi prin aritmii. *Modificările de repolarizare* de la nivelul segmentului ST şi al undei T sunt consecința alterărilor însumate ale fazei de repolarizare 2 şi 3 a potențialului de acțiune de la nivelul cardiomiocitelor ischemice în raport cu celulele normale. *Aritmogeneza ischemică* este un fenomen complex legat de neomogenitatea repolarizării şi a depolarizării între zona ischemică şi miocardul sănătos. Ischemia modifică potențialul de acțiune cu creşterea potențialului de repaus, reducerea vitezei de depolarizare şi alungirea repolarizării. Neomogenitatea repolarizării indusă de ischemie se poate observa uneori pe ECG de suprafață prin variabilitatea intervalului QT în derivațiile standard şi exprimă predilecția la apariția aritmiilor prin reintrare. Aritmogeneza în timpul ischemiei acute este produsă prin creşterea automatismului, prin reintrare sau printr-o combinație a ambelor mecanisme.

d. **Durerea ischemică** este ultimul fenomen care apare în cadrul „cascadei ischemice". O treime din episoadele ischemice miocardice nu se însoțesc de durere, fenomen cunoscut sub numele de ischemie silențioasă. Cauzele durerii sunt considerate de natură biochimică şi sunt reprezentate de modificările ionice şi acidobazice extracelulare care stimulează terminațiile nervoase simpatice libere din interstițiu. În geneza durerii ischemice au fost implicate adenozina, bradikinina, histamina, serotonina, acidoza şi creşterea potasiului în interstițiul miocardic. Stimulul dureros este condus pe calea aferențelor simpatice la măduva spinării, iar prin tractul spinotalamic ajunge la talamus şi ulterior la cortex. Pragul anginos are variabilitate intra şi interindividuală marcată.

Durerea din ischemia miocardică este percepută în regiuni diferite ale toracelui, deoarece este reflectată în teritorii cutanate periferice care trimit aferențe nervoase nociceptive în aceleaşi segmente medulare ca şi inima. Intensitatea durerii ischemice nu este strict corelată cu severitatea ischemiei.

B. PLACA INSTABILĂ ȘI TROMBOZA

Placa aterosclerotică fibroasă poate suferi în timp modificări susceptibile să ducă la ulcerare cu expunerea conținutului lipidic către fluxul sanguin, activarea coagulării şi activare plachetară cu formarea trombului mixt fibrinoplachetar. Plăcile fibroase susceptibile a se rupe, denumite "plăci instabile" sau "plăci vulnerabile", se caracterizează prin:

- » subțierea capişonului fibros ("thin cap fibro-atheroma");
- » creşterea proporției de celule inflamatorii, mai ales macrofage care sintetizează enzime proteolitice care degradează capişonul fibros; acesta se rupe în regiunile în care se concentrează un număr mare de macrofage.
- » reducerea numărului de celule musculare netede (CMN), care secretă capişonul fibros după transformarea în fibroblaşti;
- » creşterea miezului lipidic (celule spumoase, detritus celular şi cristale de colesterol).

La ruptura plăcii fibroase contribuie și factorii hemodinamici, în special stress-ul presional determinat de tensiunea arterială crescută.

Transformarea unei leziuni aterosclerotice stabile într-una instabilă se face prin interacțiunea a două procese: cel inflamator și tromboza intravasculară. Procesul inflamator contribuie la inițierea și creșterea leziunilor ateroscerotice și are rol decisiv în precipitarea complicațiilor trombotice acute.

Majoritatea evenimentelor trombotice care determină sindroamele coronariene acute se datoresc **rupturii capișonului fibros**. Acesta este o structură histopatologică care se modifică dinamic și continuu. Există un echilibru între procesul de sinteză a matricii de colagen și degradarea continuă a acesteia sub acțiunea enzimelor proteolitice produse de celulele inflamatorii ale plăcii. Acestea sunt metaloproteinazele matriceale (colagenaze, gelatinaze) care degradează fibrele de colagen, iar catepsinele S și K sunt responsabile de degradarea elastinei. Digestia enzimatică a capișonului fibros este asociată cu reducerea CMN care repară și mențin în echilibru componentele matriceale ale acestuia. Eliminarea acestor celule este determinată de citokinele inflamatorii și de "*fas* ligand", care le pot determina apoptoza.

Într-un număr redus de cazuri tromboza coronariană poate fi determinată de **eroziunea endotelială**. Eroziunile pot fi produse prin apoptoza celulelor endoteliale care acoperă placa de aterom, ca urmare a aceloraşi mediatori proinflamatori. Pierderea integrității endoteliale expune matricea subendotelială trombogenă plachetelor circulante și factorilor coagulării, declanșând tromboza. Unii mediatori ai inflamației și unele endotoxine bacteriene determină sinteza de către endoteliu a factorului tisular și a inhibitorului activatorului plasminogenului (PAI-1) care favorizează apariția trombozelor *in situ*.

Inflamația este responsabilă și de reducerea rezervei coronare de flux, în principal prin disfuncție endotelială cu reducerea producerii de NO. Eliberarea de anion superoxid poate anihila NO, neutralizându-i capacitatea vasodilatatoare și antiagregantă plachetară. Toate elementele patogenice descrise mai sus subliniază rolul central al inflamației ca determinant al complicațiilor acute trombotice care caracterizează placa aterosclerotică instabilă.

Caracteristicile histopatologice care diferențiază placa fibroasă de placa vulnerabilă sunt enumerate în 🖹 Tabelul 7. Factorii locali și cei sistemici care predispun la complicarea plăcii stabile sunt expuși în 🖹 Tabelul 8.

🖹 Tabelul 7 **Caracteristicile plăcii aterosclerotice stabile față de cele ale plăcii vulnerabile cu predispoziție la ruptură și tromboză**

	Placa stabilă	Placa vulnerabilă
Capişon fibros	Gros	Subțire
Macrofage	Puține	Multe
Limfocite T	Puține	Multe
Celule musculare netede	Multe	Puține
Miez lipidic	Mic	Mare

🖹 Tabelul 8 **Factorii locali și factorii sistemici care determină instabilizarea plăcii de aterom**

Factorii locali	Ulcerarea plăcii (ruptură sau eroziune)
	Severitatea stenozei luminale
	Miez lipidic abundent
	Prezența trombozei superficiale
	Factorii vasoconstrictori (trombina, tromboxani, etc)
Factorii sistemici	Hipercolesterolemia severă, lipoproteina (a)
	Catecolaminele (fumat, stress, cocaina, amfetamine)
	Creşterea CRP, fibrinogen, amiloid A, IL-1, IL-8, IL-16)
	Afectarea fibrinolizei fiziologice (ex. PAI-1)
	Factori infecțioşi (Chlamydia, Cytomegalovirus, H. Pylori, etc.)

a. **Dimensiunea miezului lipidic**. Plăcile aterosclerotice instabile responsabile de SCA au o componentă lipidică voluminoasă. Riscul mare de ruptură apare când miezul lipidic depăşeşte 40% din volumul plăcii. Componența miezului lipidic poate avea consecințe asupra potențialului de ruptură a unei anumite leziuni. Esterii

de colesterol "înmoaie" placa, față de cristalele de colesterol care o indurează. Statinele reduc conținutul lipidic al plăcii prin reducerea esterilor de colesterol şi creşterea fracțiunii cristaline, care teoretic se asociază cu stabilizarea leziunilor.

b. **Stenoza luminală** determinată de placa instabilă este frecvent nesemnificativă. Două treimi din pacienții cu IMA au stenoze aterosclerotice responsabile de infarct de sub 50%, iar obstrucția luminală este completată cu tromb. Numai 14% din plăcile aterosclerotice din IMA determină stenoze de peste 70% din lumen. Această observație scoate în evidență limita pe care o are coronarografia în identificarea plăcilor aterosclerotice vulnerabile, care deseori sunt nesemnificative angiografic.
c. **Trombul intracoronarian** se poate identifica la examenul necroptic rareori în cazul stenozelor nesemnificative, mai mici de 50%, şi la peste 87% din plăcile care determină stenoze luminale de peste 90%. Deşi o placă sever stenozantă poate să se complice mai frecvent decât cele nestenozante (<50%), acestea din urmă sunt cel mai frecvent implicate în patogenia SCA, datorită frecvenței lor foarte mare față de cea a plăcilor stenozante. Plăcile neobstructive sunt mai bogate în lipide şi mai predispuse la ruptură decât cele mai voluminoase.
d. **Tromboza şi inflamația.** Celulele spumoase şi macrofagele plăcii secretă factor tisular, unul dintre factorii procoagulanți cei mai puternici, care activează coagularea în sistemul extrinsec. Ruptura plăcii cu expunerea constituenților plăcii, colagen şi factor tisular, sângelui circulant activează procesul trombotic. În mod normal monocitele şi macrofagele inactive nu exprimă gena factorului tisular. Recent a fost semnalată existența unui sistem mesager, CD40-ligandul, o proteină transmembranară structural asemănătoare cu TNF-alfa, care odată fixat pe receptorul său leucocitar sau macrofagic, poate determina expresia genei pentru factorul tisular. CMN ale plăcii pot fi şi ele stimulate să producă factor tisular prin intermediul aceluiaşi sistem al CD40-ligandului.

Plachetele activate promovează inflamația la nivelul plăcii aterosclerotice prin mai multe mecanisme. Factorul plachetar 4 face parte dintre chemokinele inflamatorii alături de PDGF. Plachetele pot exprima și ele receptorul CD40, molecula care reglează producerea de factor tisular de către macrofage. Eliberarea din plachete a unei citokine secretate și de limfocitele T ("RANTES") joacă rol de punte în adeziunea macrofagelor la celulele endoteliale. Interacțiunea între plachete și leucocite face legătura între procesul trombotic și cel inflamator în placa aterosclerotică instabilă; în sângele periferic al pacienților cu boală coronariană instabilă circulă agregate neutrofile-plachete și monocite-plachete și care se corelează cu gradul de activitate inflamatorie de la nivelul plăcilor coronare.

Exemplele de mai sus demonstrează că toate tipurile celulare majore implicate în placa aterosclerotică instabilă au funcții multiple, la interfața între inflamație și tromboză: inflamația determină tromboză, iar tromboza amplifică inflamația.

Evoluția trombozei luminale în SCA este variată. În situația cea mai nefavorabilă tromboza devine ocluzivă și este urmată de instalarea infarctului miocardic acut tip Q. Alteori însă tromboza este incompletă, fără ocluzie luminală, iar manifestările clinice corespund unui sindrom coronarian acut cu subdenivelare de segment ST. În această situație în funcție de tipul și precocitatea tratamentului administrat tromboza se poate limita fără obstrucția coronară completă. Trombul se înglobează în structura plăcii ulcerate, se poate endoteliza treptat și participă la progresia stenozei luminale. Astfel episoadele repetate de tromboză neocluzivă la nivelul unei plăci aterosclerotice ulcerate contribuie la creşterea rapidă a severității stenozei luminale.

I.7. TABLOUL CLINIC ÎN BCI

Durerea toracică acută este frecvent întâlnită în practica medicală, cel mai adesea având un substrat benign. Diagnosticul trebuie însa să fie rapid deoarece acest simptom poate ascunde uneori situații cu risc vital (sindroamele coronariene acute, disecția de aortă, tromboembolismul pulmonar, pneumotoraxul), în care prognosticul pacientului este cu atât mai bun cu cât tratamentul este mai precoce.

Durerea toracică acută este cauza internării a 6%-10% din prezentările în departamentele de urgență sau 20% din totalul internărilor de urgență pentru patologie nonchirurgicală. De aceea evaluarea pacientului cu durere toracică acutăeste extreme de importantă.

Obiectivele evaluării pacientului cu durere toracică acută sunt stabilirea etiologiei și evaluarea riscului vital. În final pacientul va fi încadrat în una dintre următoarele categorii etiologice:

» *ischemie miocardică*: acută (IMA cu sau fără supradenivelare de segment ST, AI) sau cronică (factori precipitanți, etc.)
» *boala cardiovasculară dar nonischemică* (de ex. pericardită etc.) cu focalizare asupra celor cu risc vital (disecție de aortă, trombembolism pulmonar);
» *boala noncardiovasculară cu etiologie clară* (spasm esofagian etc.), de asemenea concentrată asupra condițiilor potențial letale (pneumotorax);
» *boala noncardiovasculară cu etiologie nedefinită* (durere toracică de etiologie neprecizată).

Evaluarea pacientului cu durere toracică acută se bazează în primul rând pe mijloace clasice (anamneza, examenul obiectiv, ECG, Rx toracică) și mijloace de diagnostic moderne (biochimice, imagistice), reunite sub forma unor scoruri de risc.

Anamneza rămâne cea mai valoroasă metodă în evaluarea pacientului cu durere toracică. (🖹 Tabelul 9) Ea țintește caracterele durerii, antecedentele personale patologice de BCI, unele elemente demografice și prezența factorilor de risc ai aterosclerozei coronariane.

🖹 Tabelul 9 **Caracteristicile diferitelor tipuri de durere toracică**

Etiologie	Tipul durerii	Suprafață	Delimitare	Iradiere	Răspuns la mișcările toracelui	Răspuns la ingestia de alimente	Sensibilitate la palpare	Răspuns la NTG
Cardiacă ischemică	profundă	extinsă	imprecisă	Da	Nu	nu	Nu	de obicei da
Cardiacă non-ischemică	profundă	extinsă	imprecisă	Da	nu**	nu	nu	nu
Disecția de aortă	profundă	extinsă	imprecisă	Da	nu***	nu	nu	nu
Pulmonară	profundă*	limitată	precisă	de obicei nu	nu*	nu	nu	nu
Pleurală	superficială	variabilă	precisă	Nu	Da	nu	de obicei nu	nu
Nevralgică	superficială	limitată	precisă	Da	Da	nu	da	nu
Musculo-scheletală	superficială	limitată	precisă	Nu	Da	nu	da	nu
Tract digestiv superior	profundă	extinsă	imprecisă	uneori	Nu	da	nu	nu****
Psihiatrică	variabil	limitată	precisă	Nu	Nu	nu	nu	nu

NTG = nitroglicerină, * = poate fi superficială şi cu variabilitate la mişcările toracelui dacă există concomitent şi atingere pleurală; ** = dacă nu există afectare pericardică; ** = dacă nu există efracție în seroase (pericard, pleură); **** = spasmul esofagian poate răspunde la administrarea de NTG

Examenul obiectiv are rolul să susțină sau să infirme ipotezele generate de anamneză. Extinderea depinde de diagnosticele luate în considerare (dar < 5 minute, ideal concomitent cu anamneza), minimum fiind o evaluarea rapidă a semnelor vitale (TA bilateral, AV, t° C) și o examinare cardiovasculară și toracică completă. In cazul pacienților cu ischemie miocardică acută el este focalizat asupra a trei obiective principale: diagnostic diferențial cu alte cauze de durere toracică acută cu risc vital, identificarea potențialelor cauze de declanșare a ischemiei miocardice și evaluarea impactului hemodinamic al ischemiei miocardice.

» inspecția poate releva → elemente de gravitate: dispneea intensă, agitația sau obnubilare, cianoza, turgescența jugularelor;
» palparea: peretelui toracic, articulațiilor sterno-costale, punctelor de emergență ale nervilor intercostali poate evoca uneori durerea toracică; pulsul (și măsurarea TA) membrele superioare, uneori și la cele inferioare (diferență marcată în disecția de aortă, puls paradoxal în tamponada cardiacă);

» auscultația: semne de IVS (galop protodiastolic VS, raluri de stază), regurgitările mitrale acute sau agravarea bruscă a celor cronice cresc → BCI severă cu risc înalt; regurgitare aortică acută → disecția de aortă.

Pentru evaluarea răsunetului hemodinamic al ischemiei miocardice acute se urmărește perfuzia organelor vitale, valorile TA se apreciază însă în funcție de prezența semnelor de hipoperfuzie de organ. Elementele clinice au valoare predictivă în evaluarea probabilității de ischemie miocardică acută și a riscului de complicații. (🖹 Tabelul 10)

🖹 Tabelul 10 **Caracteristici clinice ce cresc probabilitatea de IMA la pacienții cu durere toracică acută**

Element clinic	Risc relativ
Durere retrosternală sau în brațul stâng	2,7
Iradierea durerii	
- umărul drept	2,9
- brațul stâng	2,3
- ambele brațe	7,1
Durere toracică ca simptom dominant	2
APP de infarct miocardic	1,5-3
Greață sau vărsături	1,9
Diaforeză	2
Galop protodiastolic	3,2
Hipotensiune (TAs ≤80 mmHg)	3,1
Raluri de stază	2,1

I.8. METODE DE DIAGNOSTIC

I.8.1. ELECTROCARDIOGRAMA DE REPAUS ŞI TIPURI SPECIALE DE ECG

Electrocardiograma (ECG) de repaus este investigația paraclinică imediată în completarea examenului clinic la prezentarea pacientului cu boală cardiacă ischemică (BCI). Este esențială în diagnostic, în evaluarea strategiei terapeutice și a prognosticului acestor pacienți. Modificările ECG specifice BCI sunt cele de fază terminală (segment ST și undă T) și poartă denumirea de modificări primare (cauzate de ischemie), pentru a le deosebi de cele secundare (datorate hipertrofiei ventriculare, medicației, tulburărilor de conducere, etc.).

Electrocardiograma pacientului cu BCI poate fi normală în repaus, ceea ce nu exclude diagosticul de ischemie dacă bolnavul prezintă simptome sugestive. *Apariția modificărilor ECG de repaus de tipul subdenivelări de segment ST, unde Q de necroză, bloc major de ram stâng se asociază cu prognostic negativ la pacientul cu angină stabilă.*

Scăderea fluxului miocardic de oxigen poate conduce la ischemie, injurie sau necroză miocardică sau la o combinație a celor trei.

Ischemia subendocardică prelungește timpul local de recuperare. Cum repolarizarea normală a miocardului se produce de la epicard către endocard, recuperarea tardivă din zona subendocardică datorată ischemiei nu inversează direcția repolarizării, ci doar o alungește. Ea conduce la alungirea intervalului QT și la creșterea amplitudinii undelor T în derivațiile ce "privesc" zona subendocardică ischemică.

Ischemia subepicardică sau transmurală se produce când ischemia se extinde subepicardic și are un efect vizibil asupra recuperării celulelor epicardice, comparativ cu cele subendocardice. Recuperarea este mai întârziată în fibrele subepicardice, în timp ce cele subendocardice par să se recupereze primele. Repolarizarea se va produce de la endocard către epicard, rezultând în negativarea undelor T în derivațiile care "privesc" zona ischemică.

Leziunea (injuria) celulelor miocardice survine când procesul ischemic este mai sever și mai prelungit. Injuria (leziunea) subendocardică se manifestă pe ECG de suprafață prin subdenivelarea de segment ST, în timp ce injuria (leziunea) subepicardică se manifestă prin supradenivelarea de ST. (▶ Figura 8) La pacienții cu boală coronariană, ischemia, injuria și necroza coexistă adesea în arii miocardice diferite și produc modificări ECG complexe.

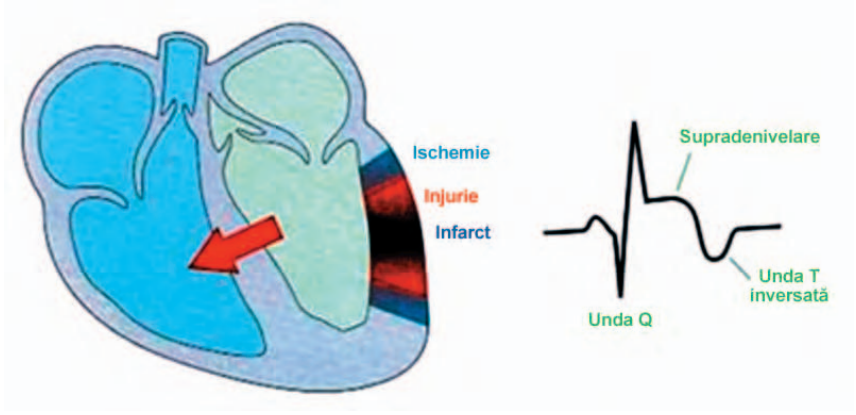
Infarctul (necroza) este un termen ce definește moartea celulelor cardiace. Apariția pe ECG a undelor Q pato-

logice este cea mai caracteristică modificare de infarct transmural al VS. O undă Q patologică se definește ca deflexiunea inițială negativă cu durată de cel puțin 40 msec în orice derivație cu excepția DIII și aVR.

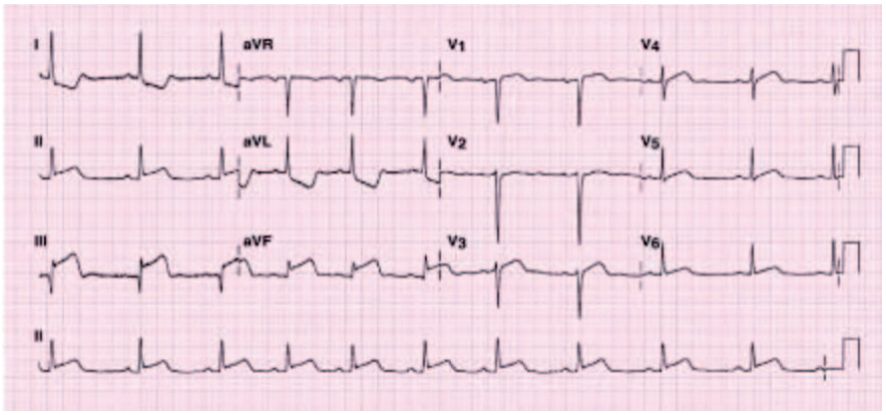
Practic, ischemia acută la ECG de repaus se diagnostichează pe baza modificărilor specifice, în funcție de care deosebim 3 sindroame ischemice(vezi cap. III și cap. IV):

1. **infarctul acut cu supradenivelare de segment ST** (transmural), caracterizat prin supradenivelare de segment ST de cel puțin 1mm în cel puțin două derivații contigue (care privesc același teritoriu anatomic) (▶ Figura 8) modificările ECG în infarctul acut cu supradenivelare de ST vor fi detaliate într-un capitol separat;
2. **sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST** (angina instabilă și infarctul non-Q), caracterizate prin subdenivelări de segment ST sau inversiunea undelor T sau asocierea celor două; aceste modificări sunt de obicei tranzitorii și traduc ischemia/ leziunea subendocardică. (▶ Figura 10, 11)
3. **ischemia subepicardică fără necroză** (angina variantă Prinzmetal, angina vasospastică), caracterizată prin supradenivelarea tranzitorie a segmentului ST. (▶ Figura 12) Alături de aceste modificări tipice, ischemia electrică se mai poate exprima prin modificări nespecifice de unde T (unde T aplatizate), blocuri de ramură tranzitorii sau recent instalate, aritmii sau tulburărui de conducere atrio-ventriculare induse de ischemie.

▶ Figura 8 – Generarea supradenivelării de segment ST prin injuria transmurală a peretelui miocardic, care inversează atât sensul depolarizării (undă Q), cât și al repolarizării (ST+T)



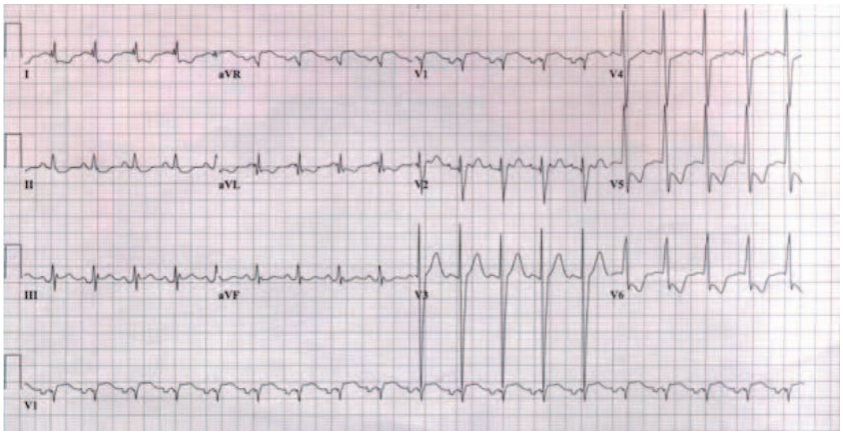
▶ Figura 9 – ECG în infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST infero-lateral. Imagine directă cu supradenivelare de segment ST în derivațiile inferioare și laterale (DII, DIII, aVF, V4, V5, V6) și imagine în oglindă în teritoriul lateral înalt (DI, aVL)



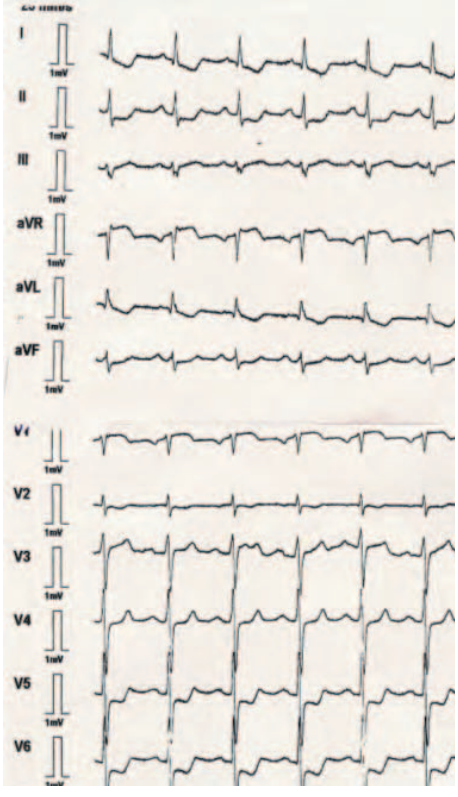
Electrocardiograma de repaus permite localizarea anatomică a teritoriului miocardic (coronarian) ischemic, în funcție de derivațiile în care apar modificări de ischemie, ce corespund teritoriilor coronare. (🖹 Tabelul 11) Dar

electrocardiograma de repaus poate fi normala în aproximativ 50% din cazurile de BCI. Dacă simptomatologia este caracteristică atunci evaluarea bolnavului se completează cu ecocardiografie de stress sau/şi coronarografie în funcție de riscul bolnavului.

▶ Figura 10 – ECG în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST



▶ Figura 11 – ECG în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST



Derivațiile drepte şi posterioare trebuie efectuate de câte ori apar modificări ischemice în teritoriul inferior, asocierea cu ischemie în acest teritoriu fiind frecventă.

Prezența blocului major de ram stâng (BRS) preexistent sau a ritmului de pacemaker împiedică de obicei localizarea ischemiei (maschează modificările ischemice). Dacă BRS este nou instalat, el este indicator de infarct miocardic acut transmural şi reprezintă indicație de terapie trombolitică în primele 12 ore de la instalarea simptomelor. Pseudonormalizarea undelor T, prezența unor supradenivelări de segment ST de peste 5 mm, a undelor Q inferioare pot fi indicatori de ischemie acută în prezența BRS vechi. Totuşi, în aceste situații probele biologice şi imagistica pot contribui la stabilirea diagnosticului cert de ischemie miocardică.

În boala cardiacă ischemică cu ECG de repaus normală, repetarea acesteia seriat efectuarea testului de efort sau monitorizarea pacientului în condițiile persistenței simptomelor poate demonstra modificări dinamice specifice. Pentru a diagnostica ischemia miocardică prin monitorizare, aceasta se efectuează de obicei pe minim 5 canale ECG.

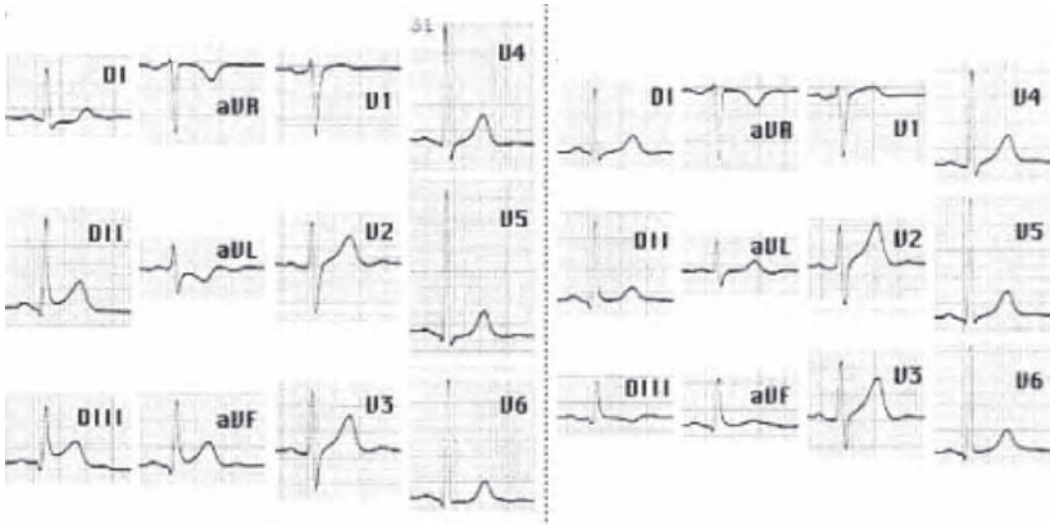
Tipuri speciale de ECG

a) **Monitorizarea ambulatorie a ECG (monitorizarea Holter)** constă în înregistrarea continuă a ECG pe 2, 3, 5 canale pe o perioadă de 24 ore sau mai mult şi prelucrarea digitală ulterioară a datelor înregistrate folosind un software dedicat. Pentru detecția ischemiei miocardice, este optim să se monitorizeze mai multe canale ECG (cel puțin 3, optim 5). *Prezența unei subdenivelări de segment ST de cel puțin 1mm care persistă cel puțin 1 minut* la înregistrarea Holter a fost validată ca marker al ischemiei miocardice. (▶ Figura 13) Studiile au demonstrat

că cel puțin 75% dintre episoadele ischemice care survin la un pacient cu BCI sunt clinic silențioase, iar sub tratament adecvat, circa 40% dintre pacienții cu angină clinic controlată continuă să prezinte ishemie silențioasă la monitorizarea Holter.

b) **Testul ECG de efort** constă în efectuarea ECG cu 12 derivații în timpul stressului reprezentat de exercițiu fizic, fie pe bicicletă, fie pe covor rulant, după protocoale standardizate. Are indicații multiple, pentru pacientul cu BCI în primul rând este cel mai ieftin şi facil test diagnostic, mai ales pentru pacienții care se prezintă cu durere toracică şi ECG de repaus normal sau neinterpretabil (cca 59% din prezentările pentru durere toracică la camera de gardă). Permite de asemenea stratificarea riscului de evenimente cardiace majore ulterioare.

▶ Figura 12 – ECG în angina Prinzmetal



Tabelul 11 **Corespondenta dintre localizarea ECG a ischemiei miocardice şi teritoriul coronarian afectat**

Derivațiile ECG cu modificări ischemice	Localizarea ischemiei miocardice	Teritoriul coronar implicat
V1-V6	perete anterior VS	IVA
V1-V3	perete antero-septal VS	IVA
D1, aVL, V4-V6	perete lateral VS	ACX, ACD
D2, D3, aVF	perete inferior VS	ACD
V7-V9	perete posterior VS	ACD, ACX
V4R-V5R	perete VD	ACD, rar ACX

VS=ventricul stâng; IVA=artera interventriculară anterioară; ACD=artera coronară dreaptă; ACX=artera circumflexă;

Scopul testului de efort este de a produce tahicardie, cu creşterea consumului de oxigen miocardic şi consecutiv apariția ischemiei, predominent subendocardice. *Subdenivelarea de segment ST de minim 1mm, orizontală sau descendentă în timpul efortului cu o durată de 80 nsec* este considerată test de efort pozitiv pentru ischemie miocardică. *Subdenivelarea ascendentă* nu este considerată pozitivă pentru ischemie, ci un răspuns normal la creşterea tensiunii parietale la efort. *Supradenivelarea de segment ST* este foarte rară la testul de efort, dar când este prezentă, testul este pozitiv şi cu indică o stenoză coronariană epicardică severă. Mai mult, în timp ce subdenivelarea de segment ST la efort nu indică sediul ischemiei, ca la ECG de repaus, în cazul prezenței supradenivelării, se poate interpreta localizarea ischemiei exact ca la ECG de repaus, în funcție de sediul modificării de ST.

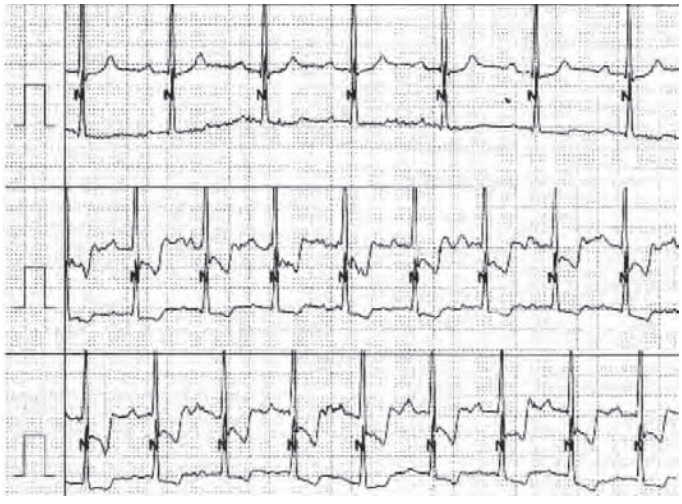
Specificitatea şi sensibilitatea testului pentru detecția ischemiei miocardice sunt de 77% şi, respectiv 68%. Testul este mai puțin sensibil la femei tinere, în prezența blocului de ram drept major şi a hipertrofiei ventriculare stângi, precum şi în afectarea izolată a arterei circumflexe. Testul nu are valoare diagnostică şi este deci *contraindicat în acest scop la pacienți cu BRS major, ritm de pacemaker şi sindrom WPW.* Rezultatele sunt mai dificil de interpretat în prezența

hipertrofiei electrice, a tulburărilor electrolitice, a tratamentului cu digitală și a tulburărilor de conducere altele decât BRS. În aceste condiții, combinarea cu un test imagistic radioizotopic sau ecografic poate crește acuratețea diagnostică.

Testul de efort se consideră maximal când este atinsă frecvența cardiacă țintă (220 - vârsta pacientului, la femei poate fi 210 - vârsta pacientei) și submaximal când este atinsă 85% din această frecvență. Lipsa de pozitivare la frecvențe mai mici de 85% califică testul ca neconcludent.

Testul de efort pe covor rulant se efectuează după protocoale prestabilite și validate pe populații mari de subiecți, cel mai folosit protocol fiind protocolul Bruce, cu paliere de efort de 3 minute. Și testul pe bicicletă are protocoale prestabilite, cel mai cunoscut fiind protocolul Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

▶ Figura 13 – Ischemie silențioasă la monitorizarea Holter



În funcție de rezultatele testului de efort ECG, cu ajutorul unor scoruri validate internațional cum este scorul Duke pentru covorul rulant, pacienții cu BCI pot fi împărțiți în 3 grupe:

1. pacienți cu test de efort negativ sau cvasinormal, circa 30-40%, cu risc scăzut (<1%) de evenimente cardiace în următorul an;
2. pacienți cu test de efort clar pozitiv, circa 10-15%, cu risc crescut de evenimente cardiace anulae de peste 15% și care vor necesita explorare coronarografică invazivă;
3. pacienți cu risc intermediar, circa 50%, care vor necesita alte probe diagnostice pentru elucidarea severității ischemiei miocardice.

Scorul Duke este folosit pentru testul pe covor rulant și este validat ca valoare prognostică. El se calculează în funcție de parametrii testului de efort:

Scorul Duke = durata efortului (min)- 5 x devierea maximă de ST (mm) - 4 x scorul de angină,

unde scorul de angină este 0 dacă pacientul nu dezvoltă angor pe covor, 1 dacă are angină, dar poate continua exercițiul și 2 dacă are angină ce impune oprirea efortului. Un scor Duke peste 5 arată risc scăzut de evenimente cardiace ulterioare, în timp ce unul sub -11 arată risc crescut. Între aceste valori, riscul este intermediar și nu depinde de caracterul pozitiv sau negativ al testului de efort.

Se cuantifică multipli parametri în timpul testului de efort ECG ce au valoare prognostică, cum sunt capacitatea maximă de exercițiu exprimată fie prin durata efortului, fie prin maximul de efort realizat măsurat în METS (unitatea de măsură a efortului, adică echivalente de consum de oxigen la efort) sau Watts, frecvența cardiacă maximă sau dublul produs (frecvență x tensiune arterială).

Tabelul 12 arată indicatorii de risc crescut la testul convențional de efort ECG.

Tabelul 12 **Indicatori de risc crescut la testul ECG de efort**

Incapacitatea de a completa 6 minute în protocolul Bruce
Test pozitiv precoce (la ≤ 3 minute)
Subdenivelare ST susținută la > 3minute de la oprirea efortului
Ischemia dezvoltată la frecvență cardiacă redusă (de ex. 120/min)
Scăderea TA sistolice la efort cu peste 20mmHg
Aritmii ventriculare severe sau susținute la AV>120/min.
Scor Duke < -11

I.8.2. PROBE DE LABORATOR. MARKERI DE PROGNOSTIC

Probele de laborator sunt nespecifice pentru pacientul cu boală cardiacă ischemică stabilă (angină stabilă) și sunt diagnostice și cu valoare prognostică dovedită pentru pacientul cu sindrom coronarian acut, de orice tip ar fi acesta.

Pentru pacientul cu angor stabil sau boală ischemică nedureroasă, analizele uzuale de laborator vor include un profil al factorilor de risc asociați aterosclerozei coronare, și anume: glicemia à jeune, colesterolul total cu fracțiuni (HDL-colesterol și LDL-colesterol), trigliceridele, hemoleucograma completă, ureea și creatinina plasmatice. Pentru pacienții cu glicemie à jeune crescută, se recomandă efectuarea unui test de toleranță la glucoză. Ghidurile europene recomandă și dozarea unor markeri biologici de risc mai rar utilizați, ca: subfracțiuni de colesterol (ApoA, ApoB), homocisteină, lipoproteina (a), precursorul N-terminal al peptidului natriuretic atrial - NT pro-BNP, markeri de inflamație ca proteina C reactivă înalt sensibilă - hsPCR.

Dozarea markerilor de necroză miocardică și în special a troponinelor cardiace cTnC și cTnI se va efectua numai în condițiile sindroamelor coronariene ischemice instabile.

Funcția tiroidiană (TSH, fT3, fT4) va fi evaluată când există suspiciunea clinică de disfuncție tiroidiană.

Pentru pacienții cu sindroame coronariene acute, troponinele cardiace constituie cei mai importanți biomarkeri. Troponinele cardiace T și I (cTnC și cTnI) au specificitate și sensibilitate excelente, validate, fiind superioare creatinkinazei MB (CKMB) în diagnosticul ischemiei miocardice. Troponinele cardiace sunt utile atât în diagnosticul, cât și în stratificarea riscului pacienților cu durere toracică acută. Troponinele cardiace sunt considerate în prezent ca cel mai specific marker cardiac de injurie miocardică dintre markerii biochimici disponibili în practica medicală curentă. Descoperirea rolului troponinelor cardiace ca metodă de diagnostic a infarctului miocardic acut a realizat unul dintre cele mai importante impacte în cardiologia modernă și a dus la reevaluarea definiției, diagnosticului și managementului pacientului cu infarct miocardic acut. Rolul lor în IMA va fi detaliat într-un capitol separat. În ultimii 15 ani

S-au acumulat dovezi multiple din trialurile clinice care identifică un subgrup de pacienți cu troponină anormală și cu risc crescut de evenimente cardiace majore. Acest subgrup constituie între o cincime și o treime din grupul mare al pacienților cu angină instabilă. Troponina este deci corelată cu prognosticul pacienților cu SCA. Datele disponibile până în prezent din studiile clinice nu indică nici un prag sub care valoarea detectată a troponinelor cardiace este inofensivă și deci fără implicații negative asupra prognosticului. Se recomandă să se efectueze dozări seriate de troponină, cel puțin 2 în primele 24 ore la pacienții cu SCA.

Markerii de necroză miocardică reprezentați de enzimele de necroză miocardică și, în ultimii ani, în special de creatinkinaza-MB (muscle-brain) cu izoformele sale și de masa CKMB (CKMB mass) sunt bine cunoscuți pentru valoarea lor în diagnosticul infarctului miocardic acut, atât cu supradenivelare de ST, cât și fără. Pentru acesta din urmă, asigură practic diagnosticul diferențial cu angina instabilă în cadrul NST-SCA. Avantajele măsurării CKMB în sindroamele coronariene acute constau în disponibilitatea largă și în costul mai scăzut față de alți markeri biologici, inclusiv față de troponină. Deși nivelele crescute de CKMB, care se înregistrează adesea mai precoce decât creșterea troponinei, sunt caracteristice infarctului, creșteri de 2-2,5 ori normalul se înregistrează și la pacienții cu angină instabilă, indiferent de valoarea troponinei și identifică un grup de risc mai înalt.

Ca proteină a hemului, mioglobina se găsește în toți mușchii striați. Deși sensibilitatea mioglobinei ca marker de necroză este similară cu a troponinei și a CKMB, folosirea sa în diagnostic și stratificarea riscului la pacienții cu SCA a fost limitată de specificitatea redusă. Totuși, ea are unele avantaje față de ceilalți markeri de necroză (Tn și

CKMB), fiind eliberată cel mai precoce (începând de la 1 la 3 ore de la debutul simptomelor) și dispărând din ser după 12-18 ore, ceea ce o face utilă nu numai în diagnostic, dar și în stratificarea riscului, mai ales în combinație cu ceilalți markeri.

Având în vedere că procesul inflamator joacă un rol dovedit important în patogeneza sindroamelor coronariene acute, multiple studii s-au adresat în ultimii 10 ani ameliorării stratificării riscului folosind markeri plasmatici de inflamație. Dintre acești markeri, cea mai studiată a fost proteina C reactivă (PCR) și există la ora actuală dovezi clare că PCR este un predictor puternic de risc cardiovascular la pacienții cu SCA. Mai mult, chiar și la pacienții cu SCA și troponină negativă, nivelele crescute de PCR sunt predictive pentru riscul ulterior. Alți markeri ce apar mai târziu în cascada inflamatorie, ca interleukina-6 (IL-6) au fost demonstrați ca fiind predictori de instabilitate vasculară ulterioară în SCA. Alți markeri inflamatori studiați in trialuri sunt fosfolipaza A asociată lipoproteinei, mieloperoxidaza și proteina plasmatică A asociată sarcinii. Dintre toți acești markeri inflamatori noi, PCR și mai ales cea înalt sensibilă (hsPCR) pare să întrunească cele mai multe criterii pentru a fi folosită în practica medicală clinică.

Cel mai ieftin și mai nespecific marker inflamator este numărul de leucocite și valoarea acestuia a fost cercetată și în SCA. La pacienții cu NST-SCA, numărul de leucocite la internare a fost asociat cu perfuzie miocardică și epicardică alterată la angiografie, boală coronariană mai extensivă și mortalitate mai ridicată la 6 luni.

Interleukinele proinflamatorii (IL-1 și IL-6) sunt și ele corelate cu prognosticul pacienților cu SCA. Nivelele de IL-6 măsurate în primele 48 de ore de la debutul SCA sunt predictori de evenimente cardiovasculare majore la 30 de zile.

Alți markeri inflamatori studiați în SCA sunt markerii de activare a monocitelor/ macrofageor și a limfocitelor T, respectiv proteina-1 de chemoatracție a macrofagelor (MCP-1) și receptorul solubil de interleukină-2 (sIL-2r), a căror valoare în predicția evenimentelor adverse în SCA a fost de asemenea susținută de unele studii mici. La pacienții la care s-a studiat valoarea prognostică a mieloperoxidazei (MPO), eliberată din polimorfonuclearele (PMN) activate și cu rol important proaterogen, nivelele serice ale acesteia au fost predictori puternici de evenimente cardiovasculare consecutive, cu rol aditiv față de biomarkerii tradiționali. O singură dozare inițială a MPO prezice independent riscul precoce de infarct miocardic, ca și riscul de evenimente adverse cardiace majore în următoarele 30 de zile și la 6 luni. Rolul unor markeri mai generali, puțin specifici, cum sunt viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) și lipoproteina (a) (Lpa) a fost și el studiat și s-au găsit valori predictive la internare pentru pacienții cu NST-SCA care vor dezvolta evenimente cardiace majore ulterioare.

Factorii natriuretici au fost intens studiați în ultimii 5 ani pentru valoarea lor predictivă în bolile cardiovasculare și implicit și în SCA. Cel puțin 5 studii au raportat o asociere robustă între BNP și NT-proBNP și riscul de deces pe termen scurt și lung la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST, inclusiv la pacienții fără necroză miocardică sau insuficiență cardiacă manifestă clinic. Creșterea de NT-proBNP este un predictor independent puternic de mortalitate pe termen scurt și lung, cu o creștere continuă a mortalității la 1 an în relație cu nivelele sale. Combinarea BT-proBNP cu clearance-ul de creatinină, troponina, frecvența cardiacă și PCR oferă o stratificare a riscului optimizată pentru predicția mortalității la pacienții cu NST-SCA.

Multipli markeri protrombotici (procoagulanți și promotori de adeziune și agregare plachetară) au fost studiați pentru rolul lor prognostic în SCA, având în vedere rolul bine cunoscut al plachetelor și al cascadei coagulării în fiziopatologia SCA. Exemple de astfel de markeri protrombotici sunt fragmentul de protrombină 1,2 (F1.2)/ și fibrinopeptidul A (FPA).

Măsuri ale funcției renale cum sunt creatinina plasmatică și clearance-ul de creatinină apreciat prin ecuația Cockroft-Gault au fost demonstrate a avea rol prognostic independent în SCA. O valoare a creatininei serice de peste 1,5 mg/dl a fost statuată în Ghidurile Europene ca fiind marker de risc înalt.

Tabelul 13 redă schematic principalii biomarkeri recomandați în diagnosticul BCI.

Tabelul 13 **Biomarkeri în diagnosticul și prognosticul BCI (vezi abrevierile în text)**

Biomarkeri în evaluarea profilului de risc	Biomarkeri cu rol prognostic (în special în SCA)
	Markeri de necroză miocardică cu rol prognostic
Glicemie (± test de toleranță la glucoză)	- cTnI, cTnT
Colesterol total, LDL-C, HDL-C	- CKMB, CKMB mass
Trigliceride	- Mioglobină
Hemoleucograma completă	Markeri de inflamație și protrombotici
Uree	PCR, hs-PCR
Creatinină (+ clearance creatinină)	Număr leucocite
ApoA, ApoB, Lpa	VSH
TSH, fT3, fT4 *	IL-1, IL-6
Homocisteina	MCP-1, MPO
Peptidele natriuretice (NT pro-BNP)	sIL-2r
	F1.2, FPA

când există suspiciunea clinică

I.8.3. METODE IMAGISTICE

Metodele imagistice non-invazive, atât tehnicile radionuclidice, cât și rezonanța magnetică cardiacă și tomografia computerizată cu multidetecție au înregistrat progrese majore în ultimii 10 ani, iar rolul lor în diagnosticul BCI este astăzi bine statuat de ghidurile în vigoare.

a. Ecocardiografia

Ecocardiografia este o metodă cu valoare importantă în stratificarea riscului la pacienții cu BCI forme stabilă și instabilă (SCA) (vezi și cap. IV).

Expresia ecocardiografică a ischemiei miocardice este prezența tulburărilor de cinetică segmentară a pereților ventriculari, cu sau fără reducerea funcției sistolice globale a ventriculului stâng (exprimată prin fracția de ejecție a ventriculului stâng FEVS). Pacienții cu anomalii de cinetică regională a pereților VS persistente sunt la risc crescut de evenimente adverse. Ecocardiografia este importantă și la cei cu NST-SCA care nu sunt la risc înalt pe baza criteriilor clinice, ECG și biologice. Mulți pacienți fără insuficiență cardiacă evidentă clinic vor avea ecografic anomalii semnificative de cinetică. Pacienții cu anomalii întinse de cinetică regională vor trebui urmăriți ecografic prin examene seriate, pentru a detecta remodelarea precoce a VS și alte complicații, ca apariția insuficienței mitrale ischemice, care să necesite reconsiderarea terapiei.

Au fost descriși în literatură multipli indici de funcție sistolică și diastolică, a căror valoare a fost cercetată mai ales în insuficiența cardiacă ischemică și infarctul miocardic și mai puțin în angina stabilă și NST-SCA. ***Scorul de cinetică regională al VS (wall motion score index, WMSI)***, sau indicele de cinetică parietală se obține prin gradarea cineticii segmentelor miocardice după un model standard. Este înalt reproductibil și reflectă fracția de ejecție a VS, dar nu și dimensiunea acestuia. Indicele de performanță miocardică la Doppler sau indicele Tei combină funcția sistolică și diastolică și a fost rafinat prin descrierea unui indice de heterogenitate.

Funcția sistolică și diastolică a VS sunt variabile prognostice importante la pacienții cu boală cardiacă ischemică. Dacă în infarctul cu supradenivelare de ST ***fracția de ejecție a VS (FEVS)*** reprezintă principalul marker independent de prognostic pe termen lung, la pacienții cu angină stabilă și NST-SCA ea își menține valoarea prognostică (FEVS <40% este asociată cu prognostic nefavorabil), dar principalul factor de prognostic evaluat ecocardiografic este ***prezența și întinderea ischemiei, exprimată prin anomalii de cinetică regională a pereților VS***. Hipokinezia și akinezia localizate tranzitorii, permanente sau induse de stress fizic sau farmacologic sunt anomaliile detectate ecografic la pacienții cu BCI, cu recuperarea cineticii pereților VS odată cu rezoluția ischemiei. Examenele repetate la pacienții cu BCI au valoare mare, putând detecta apariția remodelării VS, caracterizate prin alterări ale formei, dimensiunii și grosimii pereților VS. Apariția precoce a remodelării cu formarea ***anevrismului de VS*** este un semn deosebit de prognostic negativ pe termen lung.

Când sunt identificate, disfuncția sistolică de VS sau alte condiții patologice cardiace asociate cum sunt stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică au valoare importantă pentru prognostic și management.

Ecocardiografia de stress cu dobutamină (ESD) (+/-atropină) are rol prognostic dovedit în studii în distingerea subseturilor de pacienți cu risc scăzut și risc înalt pentru evenimente cardiace ulterioare în grupul de pacienți cu durere toracică și ECG non-diagnostic.

Ecocardiografia de stress este şi cea mai larg folosită şi a fost comparată în numeroase studii cu celelalte metode imagistice de evaluarea a hibernării miocardice. Infuzia de doze scăzute de dobutamină (5-10 μg/kg/min) a condus în studii la creşterea contractilității, fără o creşetere substanțială a frecvenței cardiace, în zonele de miocard disfuncționale dar viabile. Acest fenomen este cunoscut sub numele de "rezervă contractilă". Segmentele de miocard neviabile nu au rezervă contractilă şi deci nu răspund la doze mici de dobutamină prin creşterea contractilității. Un alt protocol folosit pentru evaluarea ecografică a viabilității este aşa-numitul protocol doză redusă - doză ridicată, în care perfuzia de dobutamină se continuă până la maxim 40 μg/kg/min, cu adiția de atropină 0,5-1 mg iv dacă nu se atinge frecvența cardiacă țintă la doza maximă de dobutamină (de obicei 80-85% din frecvența cardiacă maximă prezisă pentru vârsta şi sexul respectiv). Acest din urmă protocol permite detecția atât a viabilității, cât şi a ischemiei. Practic, sunt posibile patru tipuri de răspuns la doză mică-doză mare de dobutamină:

1. răspuns bifazic (ameliorare inițială a funcției la doze mici urmată de agravarea disfuncției contractile față de repaus la doze mari);
2. agravarea disfuncției contractile regionale (direct, fără ameliorare inițială);
3. ameliorare susținută a funcției contractile regionale (care se continuă deci şi la doze mari de dobutamină);
4. funcția contractilă regională rămâne neschimbată în cursul stressului cu dobutamină.

Toate tipurile de răspuns cu excepția tipului 4 (care reprezintă țesut cicatricial) sunt legate de prezența miocardului viabil. Totuşi, nu la toți pacienții ele reprezintă miocard la risc. Tipul 1 reprezintă viabilitate cu ischemie suprapadăugată, tipul 2 reprezintă ischemie (probabil miocard perfuzat de un vas cu stenoză critică), iar tipul 3 este legat probabil de necroza subendocardică. Prin urmare, nu toate aceste tipuri de răspuns sunt corelate cu ameliorarea funcției după revascularizare. Tipul 1 este bine corelat cu ameliorarea după intervenție, în timp ce aceasta este mai puțin frecventă pentru tipurile 2 și 3.

Ecocardiografia de stress furnizează informații cu rol prognostic în domeniul timp (prezența ischemiei) și spațiu (întinderea și localizarea ischemiei, exprimată prin zonele de asinergie). Cu cât *timpul de stress până la apariția ischemiei* este mai scurt și cu cât *scorul de cinetică parietală* (wall motion score index, WMSI) este mai ridicat, cu atât mortalitatea este mai mare. Alți markeri ecocardiografici de prognostic negativ includ *pozitivitatea testului sub tratament antiischemic și prezența anomaliei de cinetică la stress în teritoriul IVA*.

Ecocardiografia de stress cu dobutamină sau dipiridamol reprezintă opțiunea principală de diagnostic al ischemiei la pacientul cu teste de efort ECG neconcludent sau cu contraindicații pentru test de efort ECG. Un pattern de ***risc înalt*** la ecocardiografia de stress include apariția pozitivității precoce, la stress submaximal, persistența în perioada de recuperare și rezistența la antidot și prezența tulburării de cinetică în mai mult de 5 segmente ale VS și impune trimiterea pacientului la coronarografie.

Tehnicile noi ecocardiografice, ca evaluarea perfuziei miocardice prin ***ecocardiografie de contrast, imagistica ecografică de strain (strain rate imaging)*** pentru înregistrarea vitezelor de scurtare miocardică regionale și evaluarea funcției longitudinale a VS prin ***Doppler tisular*** au intrat recent în strategia de evaluare la pacientul cu BCI, dar costul ridicat și consumul mare de timp limitează folosirea lor curentă.

b. Scintigrafia miocardică de perfuzie

Scintigrafia miocardică de perfuzie este o metodă validată de 20 de ani în explorarea pacienților cu boală ischemică și numeroase studii s-au adresat rolului său prognostic la pacienții cu SCA. Prima stratificare a riscului folosind scintigrafia miocardică de perfuzie (myocardial perfusion imaging, MPI) se va face deci la camera de gardă, la pacientul cu durere toracică și ECG non-diagnostic, la care testul de efort ECG nu reprezintă o opțiune. La acest grup de pacienți, MPI are ***valoarea predictivă negativă*** cea mai mare dintre testele non-invazive, la fel ca la pacienții cu infarct, în sensul că un test negativ pentru ischemie (normal) se asociază cu o rată de evenimente cardiace majore de <0,6% pe an.

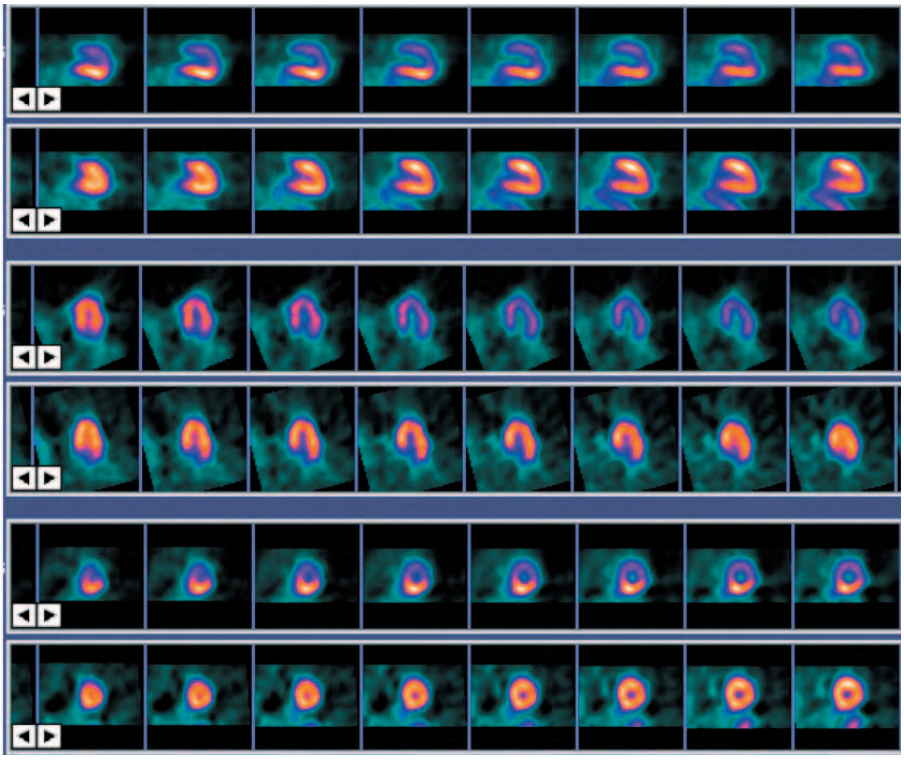
Scintigrafia miocardică de perfuzie se efectuează prin achiziția, prelucrarea computerizată și compararea imaginilor miocardice de stress și de repaus. Radioizotopii folosiți în prezent sunt taliul-201 (Tl-201) și tehnețiul 99m

metastabil, legat de tetrofosmin sau sestamibi (Tc 99m Mioview sau Tc 99m MIBI), care au afinitate de fixare în miocard. Zona de miocard hipoperfuzată se caracterizează prin hipocaptarea trasorului radioactiv (taliu sau tehnețiu). Ca și ecocardiografia de stress, MPI beneficiază de protocoale de stress fizic și farmacologic, agenții farmacodinamici preferați și care au proba timpului și studii multiple de validare fiind vasodilatatoarele de tipul adenozinei și dipiridamolului.

La pacienții cu NST-SCA, spre deosebire de cei cu IMA-ST, la care cea mai mare valoare predictivă o are FEVS, cel mai important predictor de risc la MPI este ***prezența ischemiei reversibile***. (▶ Figura 14) Ischemia reversibilă se traduce prin hipocaptarea trasorului la efort și ameliorarea sau normalizarea acesteia la repaus.

După cum un test MPI normal identifică pacienții cu risc scăzut, un test anormal va identifica pacienții care au un risc crescut de deces, infarct miocardic sau necesar de revascularizare în următoarele 12 luni. La pacienții instabili, izotopul (technețiu 99m) se injectează în momentul prezentării, iar imaginile se pot achiziționa în următoarele 1-4 ore după injectare, după stabilizarea clinică a pacientului. Proprietățile izotopului păstrează "memoria ischemică", imaginile redând perfuzia miocardică din momentul injecției. Analiza imaginilor se poate face cantitativ și calitativ, combinând perfuzia cu funcția ventriculară prin achiziție sincronizată cu ECG (gated SPECT). Parametrii semicantitativi se calculează acordând scoruri de cinetică fiecărui segment miocardic, cu calcularea sumei scorurilor la stress (summed stress score, SSS), la repaus (summed rest score, SRS) și a diferenței lor (summed difference score, SDS), care reprezintă cantitatea de miocard ischemic.

▶ Figura 14 – Ischemia miocardică evidențiată în teritoriul arterei interventriculare anterioare (IVA) prin defect de perfuzie reversibil la SPECT cu technețiu-tetrofosmin



Metodele scintigrafice sunt adesea folosite la pacientul cu BCI înainte de revascularizare pentru evaluarea **miocardului viabil**. Sensibilitatea și specificitatea medie pentru detecția viabilității sunt de 81% și respectiv 66%. Majoritatea studiilor au clasificat segmentele miocardice ca fiind viabile dacă au prezentat o captare de peste 50%-60% a trasorului radioactiv.

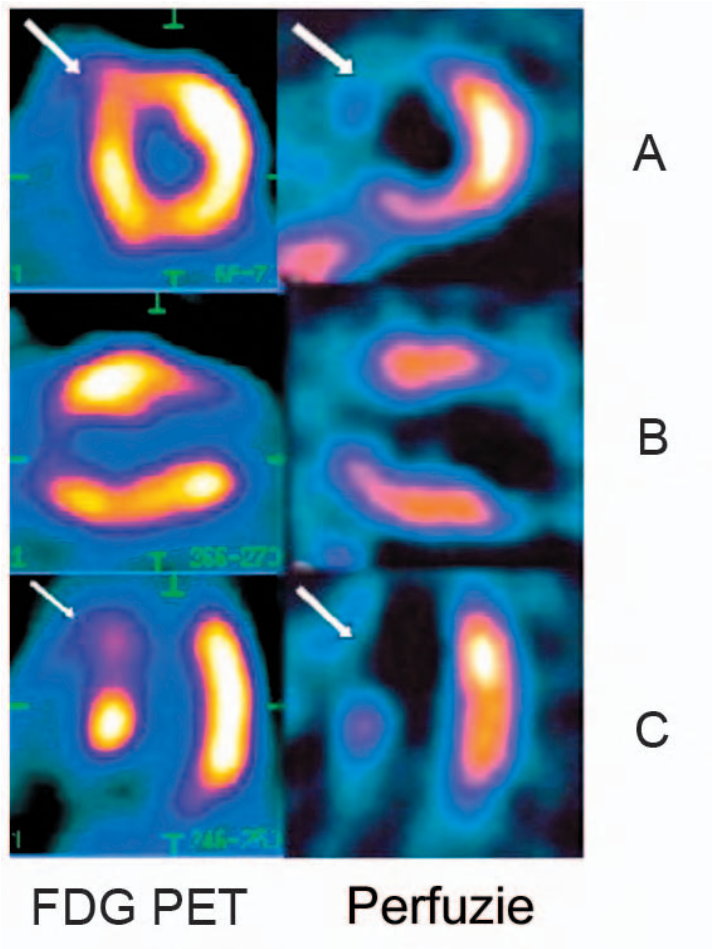
c. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET)

Avantajul tomografiei cu emisie de pozitroni (PET) ca metodă imagistică este oferit de posibilitatea de a încorpora trasorii radionuclidici folosiți de PET în molecule biochimice importante. Nu numai că aceste molecule pot fi

vizualizate ulterior prin această metodă, dar captarea lor în țesuturi poate fi cuantificată. Cea mai bine validată metodă PET pentru detectarea viabilității miocardice evaluează atât perfuzia, cât şi metabolismul regional. Metabolismul este determinat prin captarea de [^{18}F]-fluorodeoxiglucoză (FDG), care este un analog de glucoză. Acesta este transportat în celula miocardică şi convertit într-un compus care este apoi reținut în celulă. Perfuzia este evaluată cu [^{13}N] amoniu, [^{15}O]H_2O sau rubidiu-82. Gating-ul ECG al FDG-PET (înregistrarea imaginilor cu sincronizare dinamică în funcție de ECG) poate ameliora evaluarea viabilității miocardice şi a hibernării, deoarece informațiile privind cinetica şi îngroşarea pereților miocardici sunt esențiale pentru definirea miocardului hibernant. Combinarea gating-ului cu o perfuzie de dobutamină poate oferi informații asupra rezervei contractile şi poate optimiza definirea sindroamelor ischemice.

Metoda a fost în general studiată în evaluarea miocardului viabil şi în predicția recuperării funcției miocardice după revascularizare, unde este superioară altor metode imagistice. (▶ Figura 15) Unele studii recente la animal au sugerat că 18F-FDG se fixează în macrofage în leziunile aterosclerotice. Deoarece plăcile instabile sunt bogate în macrofage, 18F-FDG poate fi folosit şi în detecția selectivă a plăcilor instabile.

▶ Figura 15 – Prezența miocardului viabil prin tehnica PET; imaginile din stanga arată prezența metabolismului (săgeți) tradus prin captarea FDG în miocard în zonele în care perfuzia este absentă la imaginile din dreapta (ischemie)



d. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) şi tehnicile complementare (RMN de stress şi de contrast)

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) şi tehnicile complementare (RMN de stress şi de contrast) au câştigat în ultimii ani un rol de frunte în evaluarea non-invazivă a pacienților cu boală ischemică. Deşi este costisitoare şi dificil de efectuat în condiții de urgență, utilizarea metodei a crescut mult, datorită caracterului non-iradiant şi al superiorității imaginilor. Cu tehnicile moderne de achiziție, metode diverse RMN de evaluare a bolii ischemice pot fi combinate într-o singură sesiune imagistică. Se poate evalua ***funcția miocardică, perfuzia*** (cu stress cu adenozină

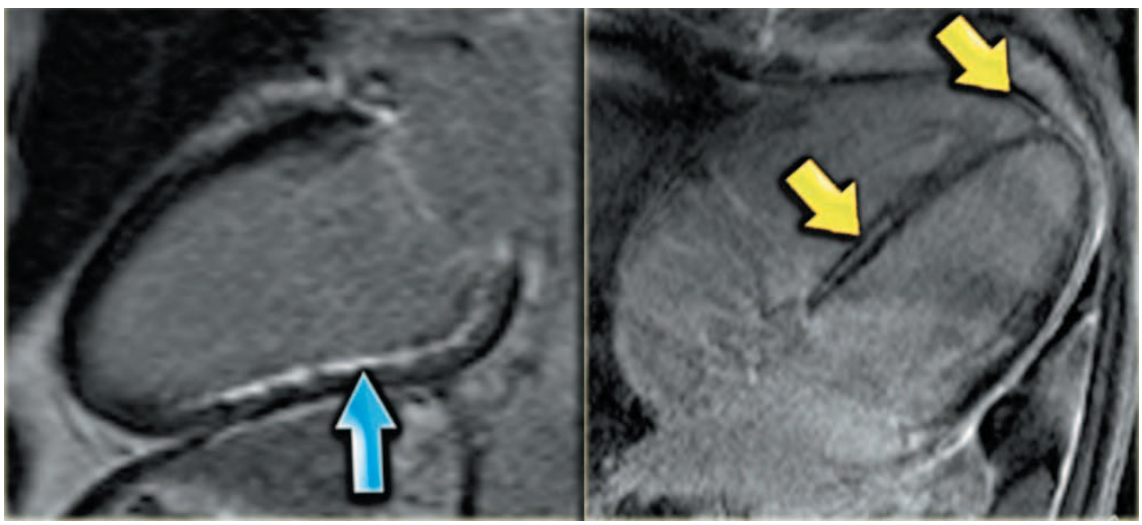
sau dobutamină), ***viabilitatea*** miocardică (cu contrast cu gadolinium, la care miocardul cicatriceal necrotic prezintă fenomenul de hiperaccentuare tardivă) şi ***anatomia coronară*** prin coronarografie non-invazivă. Analiza completă a imaginilor RMN a demonstrat o sensibilitate de 96% şi o specificitate de 83% în predicția stenozelor coronariene semnificative.

Un studiu RMN cu tehnică de analiză a perfuziei, funcției și detecției infarctului cu gadolinium pe 161 de pacienți cu durere toracică și ECG non-diagnostic a arătat o sensibilitate și o specificitate de 84% și respectiv 85% pentru detecția sindromului coronarian acut. Prin achiziția în timp T2, RMN cardiacă este singura metodă imagistică ce vizualizează edemul miocitar, putând astfel diferenția un infarct acut (recent) de cicatricea necrotică. Este de asemenea singura metodă ce vizualizează cu acuratețe extensia transmurală a necrozei în infarctele subendocardice. (▶ Figura 16)

Tomografia computerizată cu rază electronică (electron beam computerized tomography)

Tomografia computerizată cu rază electronică (electron beam computerized tomography, **EBCT**) este astăzi o tehnică acceptată în evaluarea riscului la pacienții cu BCI, prin cunatificarea ***scorului de calciu coronar,*** marker dovedit de prognostic la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă validat de numeroase studii.

▶ Figura 16 – Infarcte subendocardice ale peretelui inferior al ventriculului stâng (stânga) și septo-apical (dreapta), evidențiate la examenul de rezonanță magnetică prin hiperaccentuare tardivă (culoare albă a gadolinium)



Absența calciului coronar practic exclude ateroscleroza şi nu mai sunt necesare alte investigații. Pacienții cu scor de calciu foarte scăzut au o rată redusă de evenimente (supraviețuire la 5 ani de 99,4% la un lot de 4800 nediabetici). Scorul de calciu coronar oferă o evaluare cantitativă a încărcăturii aterosclerotice coronare, dar nu oferă informații privind gradul de stenoză luminală coronară. Cu toate acestea, s-a dovedit că indivizii cu un scor de calciu coronar mai mare de 400 au o probabilitate înaltă de stenoză coronară >70% în cel puțin un vas epicardic. De aceea, găsirea unui scor de calciu >400 justifică teste suplimentare de stress. Scorul de calciu se corelează direct cu prognosticul. Pacienții cu angină şi scor de calciu >400 au o rată înaltă de evenimente cardiace anuale, de 15%.

Identificarea non-invazivă a leziunilor responsabile de ischemie ("culprit") are potențialul de a ameliora stratificarea riscului la pacienții cu BCI. Tehnica actuală computer-tomografică este ***tomografia computerizată cu multidetecție (MDCT),*** care permite efectuarea non-invazivă a coronarografiei la frecvențe cardiace reduse. Datele din studii privind rolul acestei tehnici în detecția şi caracterizarea plăcilor aterosclerotice arată că MDCT poate măsura aria plăcii, indexul de remodelare (RI) şi gradul de stenoză arterială, cu bune corelații cu ecografia intravasculară. Unele studii au identificat diferențe între plăcile instabile ("culprit") la pacienții cu SCA şi plăcile stabile la aceiaşi pacienți sau la pacienții cu BCI stabilă. Este o tehnică în principal anatomică, completând informațiile funcționale obținute prin tehnicile imagistice de stress. Din acest motiv au apărut în ultimii ani tehnicile hibride, SPECT-CT, care combină în acelaşi examen informația anatomică din coronarografia non-invazivă cu cea funcțională de ischemie/

viabilitate obținută prin tehnici radionuclidice SPECT. Tehnicile hibride sunt însă grevate de o iradiere mai mare, care limitează folosirea lor.

I.8.4. CORONAROGRAFIA DIAGNOSTICĂ

Coronarografia este o metodă diagnostică de explorare invazivă a anatomiei vaselor inimii prin injectarea intracoronară directă de substanță de contrast radio-opacă sub control radiologic. Ea reprezintă componenta principală a investigației cardiologice invazive denumită generic cateterism cardiac; acesta cuprinde și înregistrarea presiunilor intracavitare, precum și angiografia a diferite teritorii prin injectarea de substanță de contrast (ex. ventriculografia, aortografia etc.) Procedura este una dintre cele mai frecvente intervenții cardiologice (400 la 100.000 de locuitori în SUA) și este realizată de medici cardiologi cu supraspecializare în cardiologia intervențională.

Investigația angiografică poate fi completată cu alte proceduri diagnostice complexe care aduc informații anatomice și structurale suplimentare (ex. ecografia intracoronară) sau de fiziopatologia fluxului coronar (ex. Doppler intravascular sau măsurarea presiunii intracoronare). Indiferent de utilizarea acestor procedee complementare, coronarografia rămâne principala metodă de investigare a anatomiei coronare.

Indicații

Coronarografia are indicații variate cuprinse în ghidurile de explorare și tratament ale bolii cardiace ischemice ce pot fi grupate în trei categorii principale.

Cea mai frecventă grupă de indicații este legată de **explorarea anatomiei coronariene la pacienții cu boală cardiacă ischemică dovedită, cu scopul revascularizării miocardice prin angioplastie sau by-pass aortocoronarian**. Pacienții cu infarct miocardic acut (IMA) reprezintă categoria la care explorarea invazivă este considerată obligatorie. Coronarografia se efectuează fie în primele 12-24 ore de la debut cu scopul revascularizării prin angioplastie primară, fie după câteva zile de la infarct în caz de angină precoce, disfuncție sistolică cu FE <40%, aritmii ventriculare recurente severe sau atunci când se bănuiește ocluzia pesistentă a vasului responsabil de infarct sau boala trivasculară. O altă categorie o reprezintă angina instabilă cu criterii de risc înalt (diabetici, troponina crescută, modificări ST persistente, evolutive, sau angină prelungită). Trebuie de asemenea studiați pacienții cu angină pectorală agravată, mai ales cei refractari la tratamentul medicamentos maximal. În angina stabilă coronarografia se efectuează la cei cu teste neinvazive de ischemie miocardică cu risc înalt (mortalitate anuală >3%).

A doua grupă de indicații pentru coronarografie este legată de **confirmarea bolii coronare atunci când testele neinvazive sunt echivoce**. În această categorie intră angina cu test de efort neconcludent, insuficiența cardiacă sau aritmiile ventriculare de cauză neelucidată, supraviețuitorii unui episod de moarte cardiacă subită și unii pacienți cu factori de risc cardiovascular multipli care vor fi supuși unei intervenții chirurgicale majore non cardiace. Pacienții cu valvulopatii sau defecte congenitale la vârsta adultă care urmează a fi operați sunt de asemenea coronarografiați pentru depistarea bolii coronare asimptomatice.

Ultima categorie de indicații este legată de **ischemia miocardică recurentă după revascularizare prin angioplastie sau by-pass aortocoronarian** pentru depistarea restenozei sau a ocluziei de graft. Un subgrup particular la care coronarografia trebuie efectuată la 4-6 luni, chiar în lipsa simptomelor, sunt cei la care s-a efectuat angioplastie pe trunchiul comun cu scopul de a depista restenoza intrastent.

Laboratorul de angiografie

Este o sală operatorie ce îndeplinește condițiile de asepsie și antisepsie având în plus facilități de protecție contra radiațiilor ionizante și care este dedicată exclusiv investigațiilor cardiace invazive. Dotarea minimă presupune existența unui sistem de angiografie cu raze X care constă dintr-o sursă mobilă de iradiere și un amplificator de imagine dispuse pe un braț în C. (▶ Figura 17) Acestea se pot mișca în jurul unei mese operatorii radiotransparente de asemenea mobilă în plan orizontal și vertical. Sistemul permite stocarea imaginilor pentru analiza ulterioară și pentru arhivare în format digital. În sală există un sistem de monitorizare în timp real a ECG și a presiunii intravasculare. În aceeași sală se pot efectua manevre diagnostice și terapeutice de electrofiziologie. Numărul minim de proceduri pentru menținerea competenței unui laborator a fost stabilit la cel puțin 300 cazuri diagnostice și peste 150 cazuri pe operator și pe an.

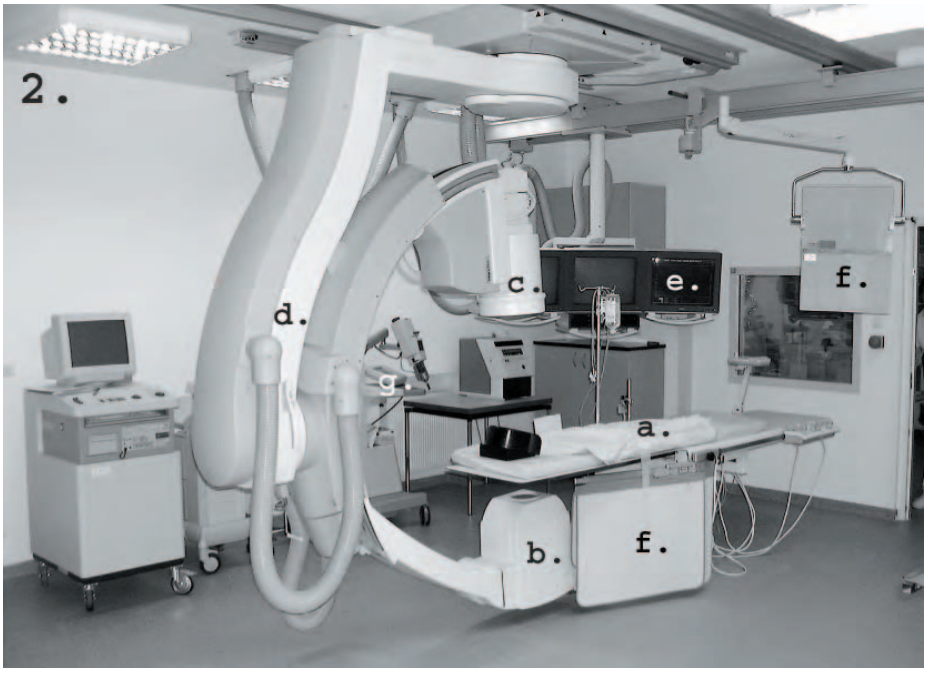
Tehnica examenului angiografic coronarian

Pregătirea pacientului constă mai întâi în explicarea importanței procedurii, a scopului acesteia și a potențialelor reacții adverse și complicații precum și a consecințelor ce decurg din aceasta în planul terapeutic: tratament medicamentos, angioplastie sau by-pass aortocoronarian. Pacientul semnează un formular de consimțământ informat pe un formular tipizat. Este necesară recoltarea probelor biologice uzuale mai ales a coagulogramei, hemoleucogramei, ureei și creatininei sanguine, a glicemiei și a grupului sanguin. Înainte de coronarografie se efectuează ECG standard și ecocardiografia la care se specifică parametrii de funcție sistolică și diastolică, starea valvelor și cinetica segmentară.

Efectuarea procedurii. Pacientul este așezat pe masa angiografie în decubit dorsal. Se pornește o linie IV de așteptare cu NaCl 0.9% și se înregistrează parametrii vitali de bază: TA, AV și ECG. Pacientul este instruit să raporteze orice simptom nou sau neplăcut cu atenție deosebită la durerea toracică, dispnee sau prurit cutanat. Zona propusă pentru acces arterial (regiunea inghinală, plica cotului sau încheietura pumnului) se pregătește prin dezinfectare cu tinctură de iod și pacientul este acoperit cu câmpuri sterile de către operator. Procedura este în general efectuată de un singur medic, dar acesta poate fi ajutat de un operator second.

Accesul arterial se obține în general prin puncție percutanată după tehnica Seldinger. În interiorul arterei se plasează o teacă introductoare valvulată care permite accesul endovascular al tuturor celorlalte dispozitive; pentru coronarografie se utilizează teci și ulterior catetere de 5 sau 6F.

▶ Figura 17 – Aspectul sălii de angiografie și cateterism. a. masa de angiografie, radio-transparentă și mobilă în plan orizontal și vertical. b. tubul de raze X, plasat sub masa de angiografie; c. amplificatorul de imagine, plasat deasupra pacientului; d. sistemul de susținere a sursei de raze X și a amplificatorului de imagine, denumit "C-arm", ce le permite mobilizarea laterală și longitudinală; e. ecranele monitoarelor de fluoroscopie și de parametri vitali, hemodinamici și ECG; f. scuturile de protecție ale operatorilor; g. seringa de injecție cu presiune înaltă pentru efectuarea angiografiilor vasculare și a ventriculografiei.



Sub control radiologic scopic sunt înaintate retrograd prin aortă până la valva aortică niște catetere cu vârf preformat, coaxial cu un ghid metalic cu vârf în "J", care permite avansarea intravasculară atraumatică a cateterului. Există mai multe tipuri de catetere diagnostice diferite după forma vârfului și care permit cu ușurință incanularea selectivă a ostiilor coronare. Cel mai larg utilizate sunt cateterele de tip Judkins (▶ Figura 18) pentru ventriculografie sau aortografie se folosesc cateterele "pigtail".

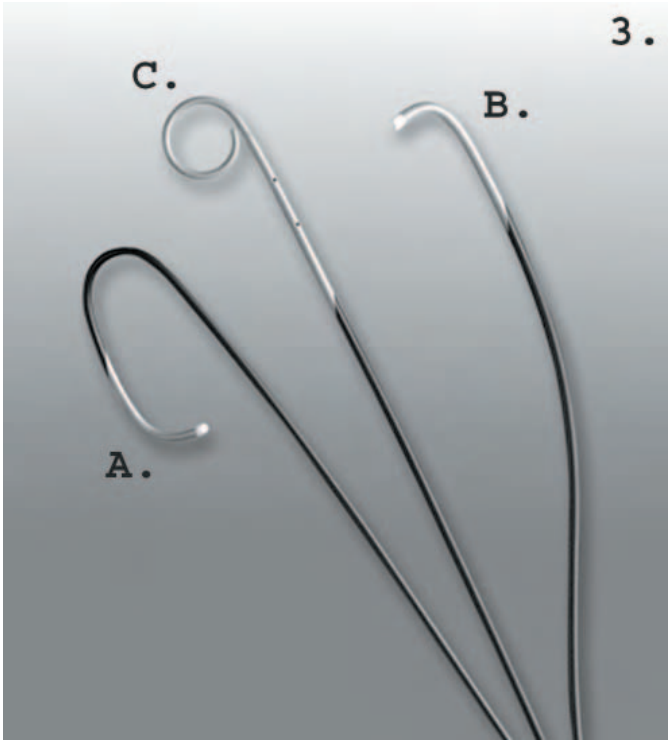
Ostiile coronare sunt incanulate succesiv, mai întâi TC apoi CD și se injectează manual o cantitate variabilă de substanță de contrast iodată între 4 și 8 ml, de preferat non-ionică și hipo-osmolară. Se efectuează un număr

variabil de proiecții angiografice prin înclinarea tubului de raze X în plan lateral şi anteroposterior filmând injecția de substanță de contrast, cu scopul de a evidenția şi cuantifica prezența stenozelor coronare aterosclerotice; pentru evaluarea corectă a unui segment de vas sunt necesare cel puțin două proiecții ortogonale. După coronarografia propriu-zisă în ventriculul stâng se introduce un cateter "pigtail", se înregistrează curba de presiune şi ulterior se injectează 20-35 ml mediu de contrast cu un injector special de înaltă presiune pentru ventriculografie.

După terminarea coronarografiei se efectuează hemostaza femurală, brahială sau radială în general prin compresie manuală. După hemostază regiunea de acces este pansată steril şi compresiv.

Îngrijirea postproceduralã presupune imobilizarea la pat pentru 6-24 ore în cazul abordului femural, în funcție de tipul de hemostază, suferința de bază pentru care s-a efectuat examinarea şi agresivitatea medicației anticoagulante sau antiagregante (ex. administrarea de inhibitori de glicoproteină 2b/3a). Imobilizarea la pat nu este necesară în cazul abordului brahial sau radial. Aportul de lichide trebuie asigurat cu peste 1,5 litri/24 ore; la pacienții cu disfuncție renală pre-existentă se monitorizează diureza.

▶ Figura 18 – Setul de catetere folosit pentru coronarografia diagnostică. Acesta conține cele două catetere de tip Judkins, JL pentru coronara stângă (fig. 18A) şi JR pentru coronara dreaptă (fig. 18B). Cateterul "pigtail" utilizat pentru ventriculografie este inserat între precedentele (fig. 18C).



Incidențele angiografice de bază

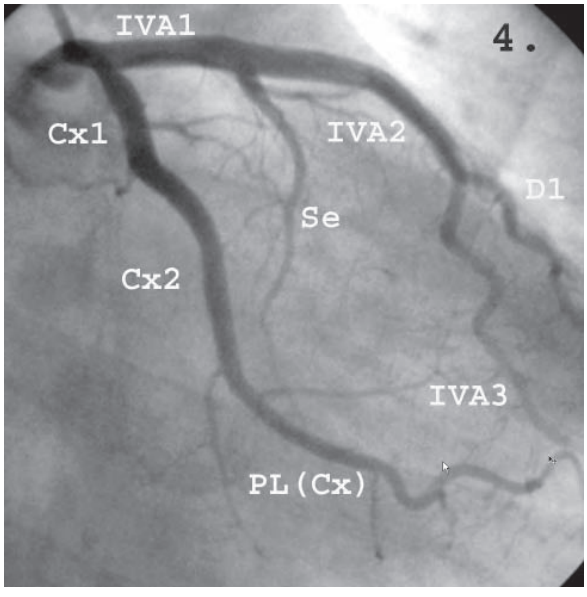
Coronarografia presupune efectuarea unor proiecții angiografice multiple prin care să se poată evalua prezența bolii aterosclerotice pe vasele coronare. Numărul proiecțiilor angiografice este diferit la fiecare pacient în funcție de starea coronarelor, având permanent în vedere iradierea totală a pacientului care trebuie menținută la minimum. Acest principiu nu trebuie să reducă fiabilitatea diagnosticului care trebuie să fie cât mai complet şi corect.

Pentru efectuarea coronarografiei se efectuează incidențe oblice, stângi sau drepte, prin mişcarea sistemului de raze X în plan lateral, şi incidențe craniate sau caudate prin deplasarea tubului în plan longitudinal. Coronarografia completă presupune combinarea mişcării tubului în plan lateral cu cea în plan longitudinal, obținându-se proiecții variate (ex. oblică dreaptă caudată sau oblică stângă craniată). În cele de mai jos sunt descrise proiecțiile angiografice uzuale efectuate în practică.

1. **Coronara stângă.** În incidențele craniate se evidențiază mai bine IVA şi diagonalele, în timp ce în incidențele caudate se observă mai bine Cx şi marginalele.

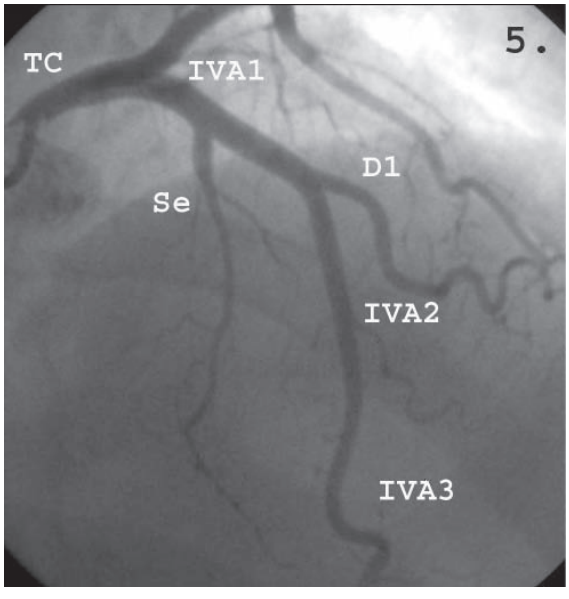
a. Incidența oblică anterioară dreaptă caudată (OAD caudată) vizualizează bine TC, bifurcația acestuia, IVA proximală şi mai ales artera Cx şi ramurile marginale şi posterolaterale. (▶ Figura 19)

▶ Figura 19 – Aspectul coronarografiei stângi în incidență OAD caudată în care se evidențiază bine TC, Cx în întregime și segmentul proximal al IVA. Cx1, Cx2 = Cx proximală și medie; PL(Cx) = ram PL al Cx; IVA1, IVA2, IVA3 = IVA proximală, medie și distală; Se = prima ramură septală; D1 = prima diagonală



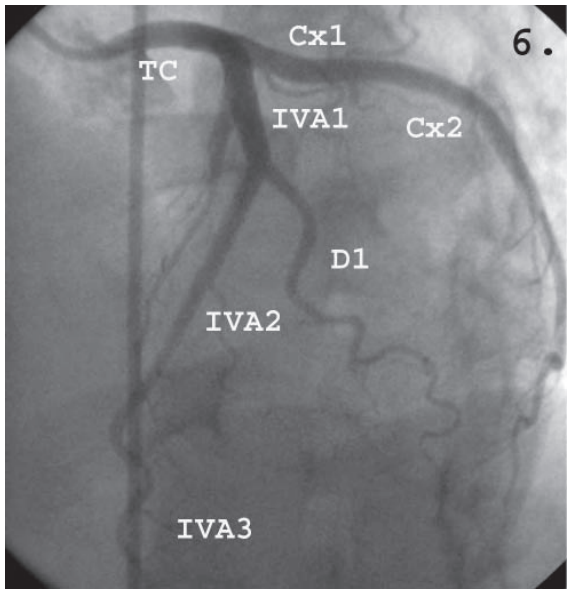
b. Incidența oblică anterioară dreaptă craniată (OAD craniată) este a doua incidență obligatorie. Se evidențiază IVA pe toată lungimea sa, dar mai ales segmentul mediu şi cel distal al vasului, precum şi arterele diagonale. (▶ Figura 20)

▶ Figura 20 – Coronarografia stângă în incienţă anteroposterioară craniată. Se vizualizează bine IVA şi ramurile ei. TC = trunchi comun; IVA1, IVA2, IVA3 = IVA proximală, medie şi distală; Se = prima ramură septală; D1 = prima diagonală



c. Incidența oblică anterioară stângă craniată (OAS craniată) evidențiază IVA şi ramurile diagonale precum şi segmentul proximal al circumflexei. (▶ Figura 21)

▶ Figura 21 – Aspectul angiografic în incidență OAS craniată în care se poate observa IVA pe toată lungimea ei și segmentul proximal și mediu al Cx. TC = trunchi comun; IVA1, IVA2, IVA3 = IVA proximală, medie și distală; D1 = prima diagonală; Cx1, Cx2 = Cx proximală și medie



d. Incidența oblică anterioară stângă caudată (OAS caudată) este a treia incidență obligatorie care permite evidențierea bifurcației TC şi a segmentelor proximale ale IVA şi Cx.

În situațiile de urgență, cum este cea a pacientului cu IMA, pentru scurtarea duratei procedurii se efectuează numai incidențele obligatorii: o proiecție caudată (OAD caudată), una craniată (OAD craniată sau AP craniată) și eventual OAS caudată.

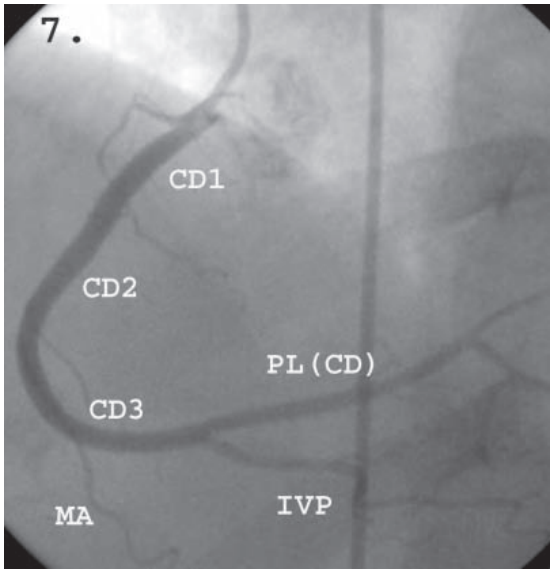
2. **Coronara dreaptă:**
   a. Incidența oblică anterioară stângă (**OAS simplă**), permite vizualizarea celor trei segmente vasului proximal, mediu şi distal.
   b. Incidența oblică anterioară stângă craniată (**OAS craniată**) permite vizualizarea bună a CD distale, a bifurcației ("crux cordis") şi a ramurilor acesteia: interventriculara posterioară şi ramul posterolateral. (▶ Figura 22)
   c. Incidența oblică anterioară dreaptă (**OAD simplă**) permite evaluarea segmentului mediu al CD.

La pacienții cu sindroame coronariene acute se efectuează numai incidența OAS craniată și eventual OAS simplă, a căror combinație poate evalua complet vasul și ramurile sale principale.

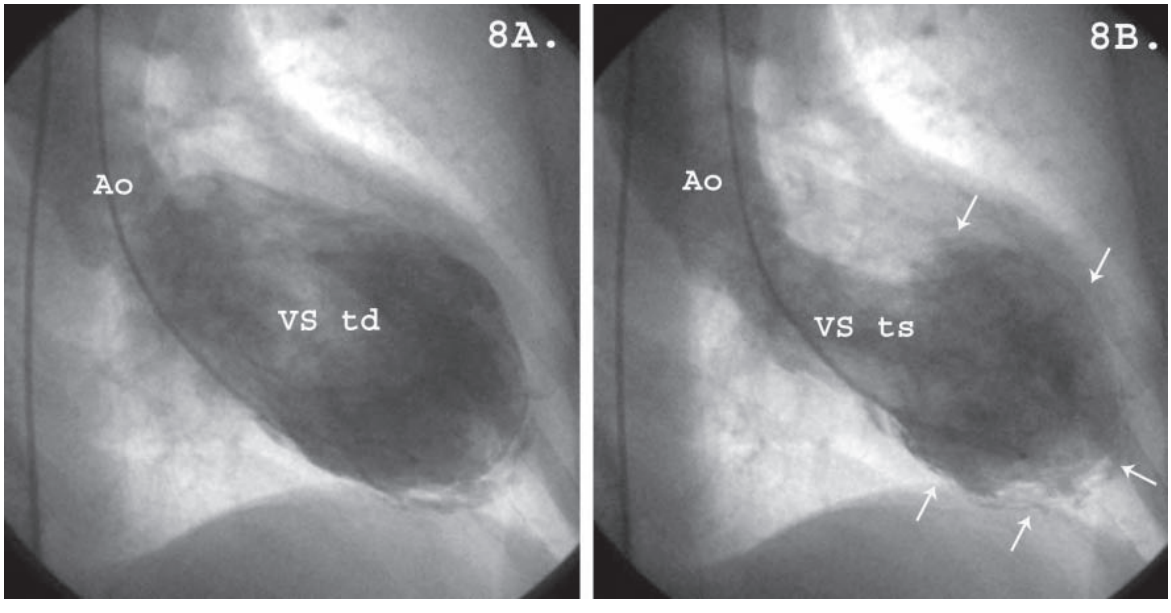
3. **Ventriculografia stângă** se efectuează cu 20–35 ml de mediu de contrast după înregistrarea curbei de presiune intraventriculară; presiunea telediastolică este un index al funcției diastolice. Ventriculografia stângă se efectuează în general în proiecție OAD simplă pentru măsurarea fracției de ejecție şi aprecierea tulburărilor de cinetică de la nivelul peretelui anterior, ale apexului şi peretelui inferior (▶ Figura 23); în aceeaşi incidență se cuantifică gradul de regurgitație mitrală, când aceasta există.

Evaluarea stenozelor coronariene se poate face vizual de către operator sau prin sisteme computerizate de cuantificare a gradului de stenoză ("QCA = Quantitative Coronary Angiography"). Raportul de coronarografie trebuie să conțină datele angiografice cu descrierea completă a anatomiei coronare și a leziunilor stenozante observate, cuantificate vizual, descrierea ventriculografiei stângi cu tulburările de cinetică și aprecierea fracției de ejecție și în final cu datele măsurătorilor hemodinamice intracardiace.

▶ Figura 22 – Injecția de substanță de contrast în CD dominantă în incidență OAS craniată în care în general se vizualizează bine segmentul distal al vasului și ramurile IVP și PL. CD1, CD2, CD3 = CD proximală, medie și distală; MA = ram marginal pentru VD; PL (CD) = ram PL al CD; IVP = interventriculara posterioară



▶ Figura 23 – Ventriculografia stângă în incidență OAD 30°. Se remarcă dilatația marcată a vârfului inimii în fotograma telediastolică din figura 23A. La sfârșitul sistolei în opoziție cu segmentele bazale hiperkinetice se remarcă diskinezia apexului corespunzătoare unui anevrism apical voluminos (săgețile albe din figura 23B)



Complicațiile și reacțiile adverse ale coronarografiei

Se pot grupa în trei categorii distincte: complicații la locul de puncție, complicațiile cardiace și complicațiile sistemice.

1. Complicațiile la locul puncției vasculare au o prevalență medie de 0,4%:
   a. **hematoamele** sau echimozele se produc în general intraprocedural sau în primele 24 de ore de la coronarografie. Ele sunt determinate de puncția arterială inadecvată, excesul de medicație anticoagulantă, discrazii sanguine (mai ales trombocitopenia) sau HTA necontrolată. Hematoamele de dimensiuni mici sau medii fără sângerare activă se pot rezorbi simplu, în timp ce hematoamele mari cu sângerare activă necesită evacuare chirurgicală și sutură arterială la vedere.

b. **fistulele arteriovenoase** femurale apar după puncțiile concomitente ale arterei şi venei pentru cateterism cardiac drept şi stâng. Determină apariția unui tril vascular asociat cu suflu sistolo-diastolic în regiunea inghinală. Diagnosticul se face clinic şi prin examen Doppler vascular, iar tratamentul este chirurgical
c. **pseudoanevrismele arteriale** constau în organizarea fibroasă a unui hematom creat după puncția arterială şi a cărui cavitate comunică cu lumenul arterial. Clinic există o formațiune tumorală pulsatilă în regiunea inghinală asociată cu suflu sistolic supraiacent de intensitate variată. Tratamentul este numai chirurgical prin sutură arterială şi excluderea hematomului.
d. **disecția arterei puncționate** se produce prin introducerea agresivă în spațiul subintimal a ghidului metalic şi a tecii introductoare după puncția arterială incorectă.
e. **ocluzia arterială acută** este rară şi apare mai ales la abordul brahial sau cel radial. Puncția arterială la acest nivel se asociază cu spasm pe care se poate supraadăuga tromboza în aval de locul de acces. Tratamentul este chirurgical.
f. **Infecțiile** la locul de acces vascular sunt excepționale. Se produc prin deficite de asepsie la pacienți obezi, diabetici, cu infecții cutanate inghinale, la care manevrele de obținere a accesului vascular sunt dificile. Se tratează cu antibiotice sistemic şi evacuarea chirurgicală a colecției purulente când aceasta există.

2. **Complicațiile cardiace**
a. **disecția ostiului coronar** este una dintre iatrogeniile cele mai grave ce pot apare în timpul coronarografiei. Necesită stentarea orificiului de intrare sau by-pass aortocoronarian de urgență când vasul implicat este trunchiul comun
b. **embolia coronară** se datoreşte injectării intravasculare a bulelor de aer, a unor trombi sau a materialului ateromatos din aortă. În unele situații se pierd intracoronar corpi străini (fragmente de cateter, ghiduri metalice sau stenturi neexpansionate desprinse de pe balon înainte de implantare). Severitatea embolizării este diferită în funcție de dimensiunea materialului embolizat, de la lipsa completă a simptomatologiei până la infarct miocardic acut cu şoc cardiogen.
c. **Infarctul miocardic acut** intraprocedural poate fi indus de disecția ostiului coronar, de embolia coronară, precum şi de ocluzia unor ramuri laterale de calibru variat în timpul angioplastiei coronariene. Incidența creşterilor enzimatice asimptomatice după PCI nu depăşeşte un sfert din totalul procedurilor şi are importanță prognostică. Incidența IMA cu tablou complet este de cca 0,07% din totalul coronarografiilor.
d. **blocurile de ramură şi blocul atrioventricular complet** depind de embolia coronară sau de ocluzia ramurilor care irigă țesutul excito-conductor în timpul angioplastiei. În general tulburările de conducere paroxistice sunt regresive spontan, dar pot necesita susținere temporară a ritmului cardiac prin implantare de pacemaker temporar.
e. **Tamponada cardiacă** este o complicație redutabilă a cateterismului cardiac şi a angioplastiei coronare. Ea se poate produce prin ruptura coronară la PCI sau prin perforarea pereților cardiaci la cateterism. Având în vedere deteriorarea hemodinamică rapidă din tamponadă este necesară efectuarea pericardiocentezei pe masa de angiografie sau decomprimarea chirurgicală urgentă a pericardului.
f. **fibrilația atrială paroxistică** are frecvență rapidă şi este rău tolerată de pacienții ischemici sau de cei cu fracție de ejecție mică. Poate induce deteriorare hemodinamică acută şi necesită conversie electrică promptă. La pacienții stabili are în general evoluție limitată şi dispare spontan.
g. **fibrilația şi tahicardia ventriculară susținută** sunt arimii ventriculare grave care necesită conversie electrică promptă deoarece duc la moarte cardiacă subită. Ele apar la pacienți instabili cu sindroame coronariene acute, în timpul angioplastiei primare, sau la cei cu insuficiență cardiacă severă pre-existentă. Prevalența totală a tahiaritmiilor şi a bradiaritmiilor la coronarografie este cuprinsă între 0,56 şi 1,3%.
h. **edemul pulmonar acut** se datoreşte încărcării volemice cu substanță de contrast şi cu lichide perfuzabile pe fondul disfuncției cardiace sistolice severe sau a valvulopatiilor severe (ex. stenoză aortică sau mitrală). La patologia cardiacă se adaugă efectul inotrop negativ al substanței de contrast. Instalarea edemului pulmonar acut trebuie să ducă la oprirea examenului angiografic concomitent cu administrarea de oxigen, furosemid şi nitroglicerină IV.

3. **Complicațiile sistemice**
   a. **reacțiile vagale** apar de obicei la începutul procedurii la obținerea accesului arterial datorită durerii inghinale sau după procedură la compresia vasului pentru hemostază. Se manifestă prin transpirații profuze, hipotensiune, bradicardie, ameţeală şi chiar pierderea conştienţei. Necesită administrare promptă de atropină 1–2 mg IV şi solutii cristaloide în bolus IV pentru redresarea TA.
   b. **emboliile sistemice,** mai ales cele cerebrale, reprezintă alte complicații redutabile ale cateterismului cardiac. Deficitele neurologice au o prevalență totală de 0,03–0,2% şi se produc prin mobilizarea de material aterotrombotic din aorta ascendentă sau prin injectarea trombilor formați în interiorul cateterelor. Emboliile cerebrale sunt de severitate variată şi merg de la tulburări acute de vedere până la hemiplegie afazică şi comă; în formele severe poate surveni decesul. Procedura se întrerupe imediat şi se adminstrează antitrombotice şi manitol. Sunt necesare consultul neurologic, examenul CT cerebral seriat şi internarea în terapia intensivă neurologică.
   c. **toxicitatea substanței de contrast iodate** se produce fie în timpul coronarografiei fie imediat după. Unii pacienți dezvoltă insuficiență renală acută prin toxicitatea tubulară a substanței de contrast; aceşti pacienți au disfuncție renală pre-existentă sau sunt diabetici tratați cu antidiabetice orale. Cei mai vulnerabili sunt pacienții cu creatininemie >2 mg/dl. IRA este în general reversibilă dar poate fi severă şi poate necesita câteva şedințe de hemodializă.
   d. **reacțiile alergice** la mediul de contrast au semnificație clinică variată de la simpla urticarie la edem angioneurotic cu bronhospasm sau şoc anafilactic. Anamneza de reacție alergică la substanțe de contrast iodate impune prudență la recomandarea coronarografiei. Pentru desensibilizare se administrează profilactic metil-prednisolon (16–32 mg) sau hidrocortizon hemisuccinat înainte de procedură în asociere cu antialergice din clasa difenhidraminei şi a blocanților receptorilor H2 (cimetidină sau ranitidină).

Riscul de mortalitate la coronarografie sau cateterism cardiac este inerent (0,14 şi 0,75%), ca la orice procedură invazivă, şi trebuie făcut cunoscut pacientului şi/sau aparținătorilor. Riscul coronarografiei depinde de tipul şi severitatea afectării coronare, de boala cardiacă de bază şi de morbiditățile asociate. Grupele de pacienți cu risc vital crescut sunt următoarele:

a. boala de trunchi comun cu stenoze >50% (mortalitate 0,94%);
b. disfuncția sistolică cu fracție de ejecție a VS <30% (risc de deces de 0,54%)
c. insuficiența cardiacă de clasă funcțională NYHA III şi IV (mortalitate de 0,24%)
d. vârsta avansată >60 ani (mortalitate de 0,23%); cei cu vârstă peste 80 ani au mortalitate de asemănătoare stenozelor de TC: 0,8%;
e. leziunile valvei aortice aortice (risc de deces de 0,23%)
f. boala tricoronariană (0,13%)

I.9. EVALUAREA RISCULUI ÎN BCI. PROGNOSTIC.

Evaluarea riscului stă la baza strategiei moderne de abordare a pacientului cu BCI. Pacienții cu BCI constituie o populație heterogenă, iar procesul stratificării riscului va ține seama de tipul BCI (angină stabilă versus NST-SCA versus IMA-ST). Stratificarea riscului trebuie să se facă la **trei nivele** în cazul pacienților cu BCI:

1. risc scăzut, intermediar sau înalt, simptomele pacientului sunt expresia bolii cardiace ischemice (la camera de gardă pentru pacientul prezentat cu durere toracică);
2. risc scăzut, intermediar sau înalt de deces sau IM non-fatal pe termen scurt;
3. evaluare dinamică, orientată de risc a pacienților cu risc scăzut şi intermediar pentru "conversia" către statusul de "risc înalt" care să justifice intensitatea tratamentului.

La acești pacienți, riscul de evenimente ulterioare este determinat de funcția ventriculară stângă (FEVS), numărul de coronare afectate (întinderea bolii coronariene apreciate angiografic) și de severitatea ischemiei miocardice. Subseturi de pacienți cu risc înalt vor fi identificate atât prin testele de stress imagistice, cât și prin markerii de prognostci biologici și prin angiografia coronariană invazivă. La risc înalt vor fi pacienții cu disfuncție VS și boală de trunchi comun sau boală tricoronariană, ca și cei cu boală uni sau bitronculară cu ischemie inductibilă la testele de stress. Multipli factori sunt cunoscuți ca fiind factori de risc înalt care se asociază cu prognostic rezervat în BCI. (🖹 Tabelul 14) La aceștia se adaugă alți factori ca vârsta, prezența diabetului zaharat, scorul de calciu coronar, scorul Duke la testul de efort ECG, markerii biologici, alte scoruri de risc validate în studii mari. Nu există un consens în ghiduri privind stratificarea unitară a riscului la pacienții cu BCI stabilă, dar în formele instabile (SCA) se recomandă folosirea unor scoruri multimarker validate pe populații din multiple studii largi, cum sunt scorul GRACE (recomandat de Ghidurile Europene) și scorul TIMI. (🖹 Tabelul 15)

🖹 Tabelul 14 **Evaluarea riscului la pacienții cu BCI**

Risc scăzut	Risc înalt
Angină stabilă	Angină instabilă
Fără IC congestivă	IC congestivă
ECG de repaus normal	Unde Q sau modificări ischemice de fază terminală la ECG de repaus
Funcție VS normală	Funcție sistolică sever deprimată (FEVS < 30%)

🖹 Tabelul 15 **Scorul TIMI de risc pentru angina instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST (NST-SCA)**

Parametrul	Puncte	Scorul de risc	Deces /IM	+ Revasc. urgentă
Istoric				
Vârsta ≥65	1	0/1	3	5
≥3 FR pentru BCI	1	2	3	8
Aspirină în ultimele 7 zile	1	3	5	13
Boală coronariană cunoscută (stenoză >50%)	1	4		
Prezentare		4	7	20
Angină severă recentă (< 24 ore)	1	6	12	26
Markeri cardiaci ↑ (Tn, CKMB)	1	6/7	19	41
Deviere ST ≥0,5 mm	1			

BCI = boală coronariană ischemică; FR= factori de risc; Tn=troponină; CKMB= creatinkinaza MB
Modificat după Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al: The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making, JAMA 284:835–842, 2000.

Un element important al stratificării riscului în NST-SCA este ***determinarea indicilor de prognostic pe termen lung.*** Pacienții care au supraviețuit unui episod de SCA fără infarct și se externează din spital au încă o rată considerabil ridicată a evenimentelor adverse pe termen mediu și lung. Riscul continuă să crească pentru încă 3-4 ani după un SCA. Proteina C reactivă, troponina, frecvența cardiacă, subdenivelarea de segment ST pe ECG, diabetul, insuficiența cardiacă congestivă, funcția renală, NT pro-BNP și vârsta înaintată sunt predictori independenți dovediți de mortalitate cardiacă pe termen lung. Majoritatea pacienților cu NST-SCA cumulează cel puțin 2 dintre acești factori. Cea mai puternică relație pare să fie între trei markeri biologici, și anume PCR, troponina și NT pro-BNP, care sunt cei mai puternici predictori și au cea mai puternică interrelație.

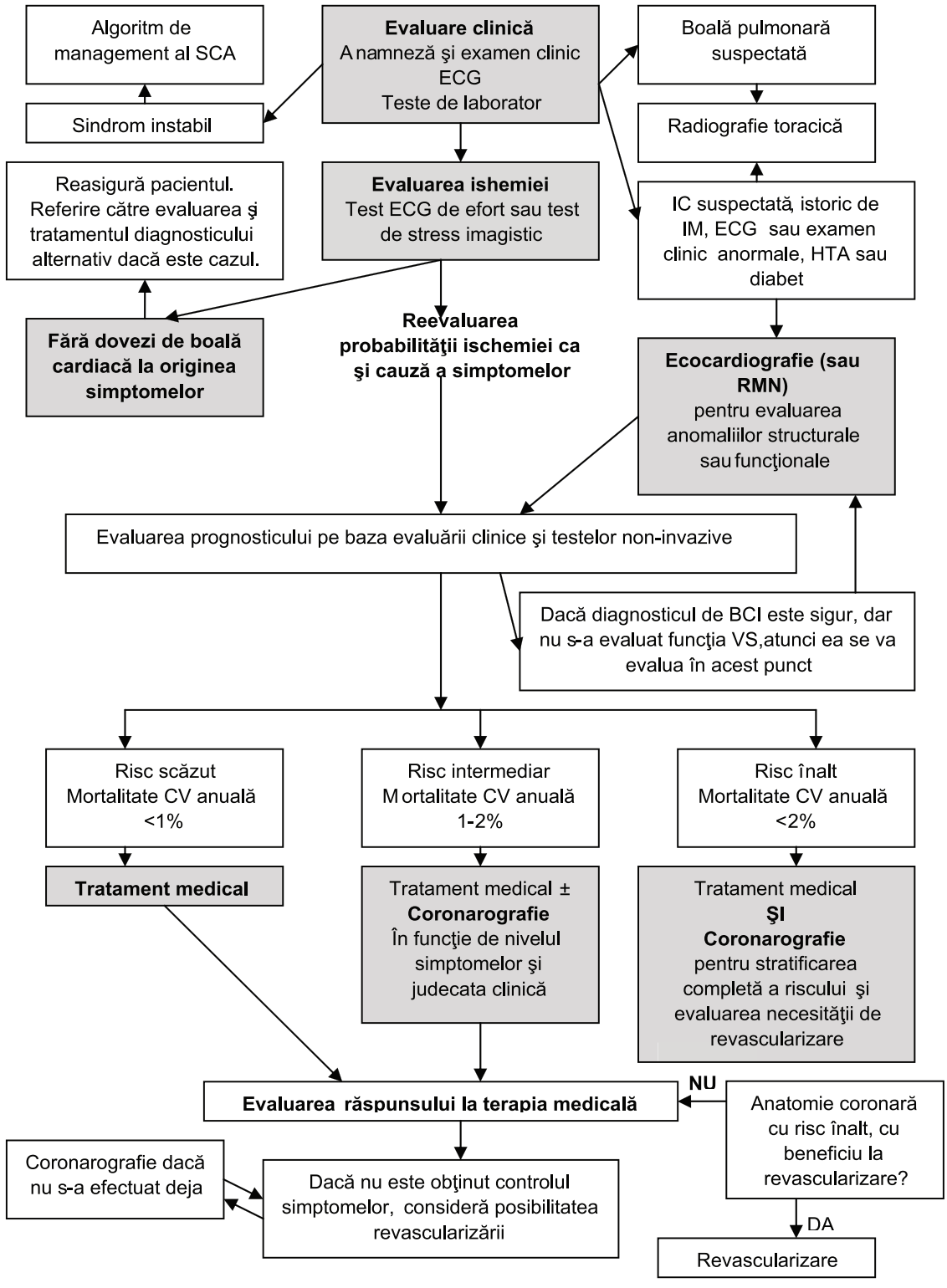
Scorul de risc TIMI (Thrombolysis In Myocardial Ischemia)

Cel mai bine implementat și validat scor de risc în NST-SCA este scorul TIMI, construit pe baza cohortei din grupul aflat sub heparină clasică în studiul TIMI-11B. El este un scor de risc și totodată o schemă de stratificare a

riscului constituită din 7 factori, predictori independenţi al unui obiectiv compozit de deces de orice cauză, infarct miocardic şi ischemie severă recurentă necesitând revascularizare de urgenţă.

Ghidurile europene pentru managementul anginei stabile recomandă următorul algoritm de evaluare, bazat pe stratificarea riscului. (▶ Figura 24)

▶ Figura 24 – Algoritm de evaluare inițială a pacienților cu angină pectorală (după Ghidurile Societății Europene de Cardiologie 2006)


Algoritm de management al SCA
Evaluare clinică
Anamneză şi examen clinic
ECG
Teste de laborator
Boală pulmonară suspectată
Sindrom instabil
Radiografie toracică
Reasigură pacientul. Referire către evaluarea şi tratamentul diagnosticului alternativ dacă este cazul.
Evaluarea ischemiei
Test ECG de efort sau test de stress imagistic
IC suspectată, istoric de IM, ECG sau examen clinic anormale, HTA sau diabet
Fără dovezi de boală cardiacă la originea simptomelor
ReEvaluarea probabilităţii ischemiei ca şi cauză a simptomelor
Ecocardiografie (sau RMN)
pentru evaluarea anomaliilor structurale sau funcţionale
Evaluarea prognosticului pe baza evaluării clinice şi testelor non-invazive
Dacă diagnosticul de BCI este sigur, dar nu s-a evaluat funcţia VS,atunci ea se va evalua în acest punct
Risc scăzut
Mortalitate CV anuală
<1%
Risc intermediar
Mortalitate CV anuală
1-2%
Risc înalt
Mortalitate CV anuală
<2%
Tratament medical
Tratament medical ±
Coronarografie
În funcţie de nivelul simptomelor şi judecata clinică
Tratament medical
ŞI
Coronarografie
pentru stratificarea completă a riscului şi evaluarea necesităţii de revascularizare
NU
Evaluarea răspunsului la terapia medicală
Anatomie coronară cu risc înalt, cu beneficiu la revascularizare?
Coronarografie dacă nu s-a efectuat deja
Dacă nu este obţinut controlul simptomelor, consideră posibilitatea revascularizării
DA
Revascularizare

I.10. TRATAMENTUL BCI

I.10.1. TRATAMENT NONFARMACOLOGIC

Tratamentul nonfarmacologic (schimbarea stiului de viață) constituie o etapă extrem de importantă în tratamentul bolnavului coronarian care insoteste tratamentul farmacologic sau poate fi unica terapie. Schimbarea stilului de viață presupune oprirea fumatului acolo unde este cazul, dieta mediteraneană, scăderea în greutate, exerciții fizice, evitarea stressului, măsuri care s-au dovedit eficiente și care sunt discutate în detaliu în capitolul de prevenție secundară în IMA. (vezi și cap. IV.7)

I.10.2 MEDICAMENTELE ANTIISCHEMICE

Punctul comun al acestei terapii este reprezentat de diminuarea consumului de oxigen la nivelul miocardului cu diminuarea secundară a riscului de apariție a crizei anginoase. Consumul de oxigen al miocardului depinde de:

- frecvența cardiacă
- presiunea arterială
- presiunea de umplere a ventriculului stâng
- contractilitatea miocardului

Trei clase principale de medicamente antianginoase acționează asupra acestor parametrii:

1. betablocantele (BB)
2. inhibitorii canalelor de calciu (ICa)
3. nitrovasodilatatorii şi moleculele înrudite

BETABLOCANTELE

Betablocantele sunt medicamentele cele mai utilizate în tratamentul ischemiei miocardice. Ele scad frecvența cardiacă, contractilitatea și presiunea arterială. Impiedică tahicardizarea la efort și scad frecvența cardiacă maximală. Scad numarul crizelor de angor și prelungesc durata efortului fără ischemie.

Eficacitatea lor este judecată în funcție de diminuarea simptomelor și bradicardia obținută. Frecvența cardiacă țintită cu tratamentul betablocant se situează în jurul valorii de 60 bpm.

Betablobantele au ca proprietate comună blocarea fixarii catecolaminelor la nivelul receptorilor beta-1 adrenergici. Această clasă de medicamente este heterogenă din 2 motive:

1. moleculele sunt mai mult sau mai puțin selective pentru receptorul beta-1
2. ele pot fi blocante pure sau blocante şi stimulante în acelaşi timp

În funcție de aceste proprietăți diferite betablocantele vor avea o acțiune mai mult sau mai puțin exprimată asupra reactivității bronșice (prin blocarea receptorilor beta-2) și vor fi mai mult sau mai puțin bradicardizante (în funcție de activitatea lor simpatomimetică).

Betablocantele au o eficacitate demonstrată în tratamentul angorului de efort. Unele dintre ele și-au demonstrat capacitatea de a diminua mortalitatea post-infarct, altele au demonstrat scăderea mortalității la pacienții cu boală cardiacă ischemică și insuficiență cardiacă.

Inconvenientele principale ale tratamentului betablocant sunt:

- bronhoconstricția care le face inutilizabile la pacienții cu astm bronsic
- bradicardia care poate fi excesivă și poate favoriza apariția blocurilor de grad înalt (mai ales la pacienții vârstnici)
- senzație de intoleranță la efort datorată fatigabilității, determinată de inhibarea marcată a tahicardiei de efort

a. **Proprietățile farmacologice ale betablocantelor:**

- Catecolaminele, a căror acțiune este impiedicată de betablocante, actionează asupra receptorilor alfa şi beta

Stimularea receptorilor beta1
creșterea frecvenței cardiace
creșterea contractilității miocardice
creșterea secreției de renină
creșterea presiunii arteriale
Stimularea receptorilor beta 2
Bronhodilatație
vasodilatarea anumitor arteriole, în special cele de la nivelul feței (eritem facial)
Blocarea receptorilor beta
scăderea frecvenței cardiace
scăderea contractilitatii miocardice
scăderea presiunii arteriale
creșterea susceptibilității bronșice și deci creșterea riscului de apariție a crizei de astm
blocarea receptorilor beta permite exprimarea deplină a stimulării receptorilor alfa, ceea ce determină o vasoconstricție arteriolară cu hipoperfuzie secundară la nivelul extremităților cu agravarea fenomenelor Raynaud sau creșterea coronarospasmului
Stimularea receptorilor alfa
vasoconstricție la nivelul arterelor coronare
vasoconstricție venoasă
scade motilitatea musculaturii netede la nivel intestinal
glicogenoliză și gluconeogeneză
inhibarea eliberării de insulină la nivelul pancreasului și stimularea eliberarii de glucagon
contracția sfincterelor la nivelul tractului digestiv
feedback negativ la nivelul sinapselor neuronale
agregare plachetară

» Betablocantele au în comun proprietatea de a se fixa la nivelul receptorilor beta și de a împiedica acțiunea catecolaminelor la acest nivel

Se disting mai multe **clase de betablocante**:
» cele care se fixează preferențial la nivelul receptorilor beta-1, numite **betablocante cardioselective**
» cele care se fixează în mod indiferent pe receptorii beta-1 şi beta-2, numite **betablocante non-cardioselective**

Trebuie subliniat faptul că noțiunea de cardioselectivitate este una relativă: odată cu creșterea dozelor un betablocant selectiv își pierde treptat această proprietate. Astfel se explică de ce toate betablocantele sunt contraindicate în astmul bronșic sever.

Betablocantul odată fixat pe receptor poate avea o acțiune:
» pur blocantă
» poate provoca o uşoară stimulare (activitate simpatomimetică intrinsecă=ASI)

Tipul de betablocant	**Reprezentant**	**Comentarii**
BB neselectiv fără ASI	Propranolol	Este cu atât mai bradicardizant cu cât doza utilizată este mai mare Este contraindicat în astm Este prost tolerat de arteritic Are indicații suplimentare în tremorul esențial familial și prevenirea crizelor de migrenă

BB selectiv fără ASI	Metoprolol Bisoprolol Atenolol Betaxolol	Este cu atât mai bradicardizant cu cât doza utilizată este mai mare Se poate utiliza la pacienții bronhopați stabilizați din punct de vedere respirator Și-au demonstrat eficacitatea în insuficiența cardiacă
BB selectiv cu ASI	Acebutolol	Este mai puțin bradicardizant și deci riscul de BAV de grad înalt e mai scăzut (se poate asocia la nevoie cu blocant al canalelor de calciu) Se poate prescrie cu prudență la pacienții bronhopați și arteritici
BB non-selectiv cu ASI	Pindolol	Este puțin bradicardizant și din acest motiv rar utilizat. Nu prezintă interes decât pentru pacienții coronarieni, hipertensivi, cu ritm spontan lent

Betablocante cu proprietăți particulare:

- **CARVEDILOLUL**-este un blocant alfa și beta (betablocant neselectiv la nivelul receptorilor beta și selectiv la nivelul receptorilor alfa-1). Și-a demonstrat eficacitatea la pacienții cu funcție sistolică alterată moderat-sever.
- **NEBIVOLOLUL**-este un blocant de receptor beta-1 cu efect vasodilatator pe calea oxidului nitric. Este înalt cardio-selectiv.
- **LABETALOLUL**-este un betablocant non-cardioselectiv și fără ASI ce prezintă în plus un efect alfablocant selectiv (alfa1); este deci util pacienților ce prezintă inconveniente ale blocajului beta-receptorilor, ce prezinta extremitati reci sau fenomene Raynaud
- **SOTALOLUL**-este un betablocant non-cardioselectiv și fără ASI ce prezintă în plus un efect antiaritmic cu proprietăți asemănătoare cu cele ale amiodaronei; este deci indicat în prevenția episoadelor de fibrilație atrială și în anumite tulburări de ritm ventriculare. Totuși activitatea sa antiaritmică are inconvenientul de a alungi intervalul QT într-un mod doză-dependent și deci există riscul apariției torsadei de vârfuri. De aceea Sotalolul și-a pierdut indicațiile în HTA și boala coronariană, păstrandu-și doar indicațiile antiaritmice
- **CELIPROLOLUL**-este un blocant selectiv beta 1 cu ASI, ce prezintă în plus un efect beta-2 stimulant; poate fi deci utilizat cu prudență la pacienții cu BPCO și chiar astm. (🗎 Tabelul 16)

🗎 Tabelul 16 **Proprietăți farmacodinamice ale betablocantelor**

Molecula	1	2	3	4	5
Metoprolol	+	++	0	H	4
Atenolol	0	++	0	R	9
Bisoprolol	+	+++	0	HR	11
Nebivolol	+	+++	0	HR	10-50
Acebutolol	±	+	+	HR	4
Celiprolol	0	++	0	HR	5
Propranolol	++++	0	0	H	4

1. Liposolubilitate: absorbție digestivă importantă ; fixare puternică de proteinele plasmatice; pasajul membranelor biologice: efecte centrale (insomnie, cosmar), pasaj transplacentar și în laptele matern; metabolism hepatic important cu un prim efect de pasaj hepatic marcat, eliminare preponderent biliară.
2. Beta-1 selectiv: blocaj preferențial al receptorilor beta-1 preponderent la nivel cardiac și nu a receptorilor beta-2 de la nivel bronșic, vascular sau uterin (vasoconstricție, bronhoconstricție, hipoglicemie)
3. Activitate simpatomimetică intrinsecă: efect stimulant asociat beta-receptorilor. Limitează efectul bradicardizant și riscul agravării fenomenelor Raynaud.
4. Inactivare sau eliminare predominant: H=hepatică, R=renală, HR=mixtă (hepatică și renală)
5. Timp de înjumătățire (în ore)

b. **Indicațiile betablocantelor în boala coronariană:**

Betablocantele se indică la toți pacienții cu angor stabil dacă nu există contraindicații. S-a demonstrat o scadere cu 24% a riscului relativ de mortalitate la pacienții ce primesc tratament pe termen lung cu această clasă de molecule.

Betablocantele ce prezintă o activitate simpatomimetică intrinsecă au o activitate protectoare scazută. Beta-blocada cu Metoprolol, Bisoprolol sau Carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă a demonstrat reducerea riscului de evenimente cardiovasculare.

La pacienții cu angor stabil se indică un betablocant cardioselectiv (având în vedere proprietățile farmacologice discutate mai sus), cu titrarea dozei până la doza maximă tolerată (funcție de TA, AV). Dacă tratamentul betablocant nu reușeste să controleze simptomele se poate asocia o dihidropiridină.

Betablocantele sunt indicate la toți pacienții în faza acută a SCA-NST, în mod special la pacienții cu hipertensiune arterială sau tahicardie (ca expresie a activării simpatice importante); tratamentul per os este de obicei suficient pentru a obține o blocare satisfăcătoare a receptorilor beta cu scădere consecutivă a consumului de oxigen la nivel miocardic. Frecvența cardiacă țintită, așa cum s-a precizat și mai sus, este de 50-60 bpm. Pacienții cu BAV de grad înalt, istoric de astm sau fenomene de insuficiență ventriculară stângă acută nu ar trebui să primească tratament beta-blocant.

În angina instabilă s-au efectuat 2 trialuri importante privitor la tratamentul betablocant. O meta-analiză a indicat faptul că administrarea betablocantelor determină o reducere cu 13 % a riscului de progresie spre STEMI în faza acută la această categorie de pacienți.

În prevenția secundară la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST betablocantele ar trebui adminsitrate pe termen nedefinit la toți pacienții, inclusiv la cei care prezintă insuficiență cardiacă.

La pacienții cu sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment utilizarea betablocantelor în faza acută trebuie făcută cu prudență. La pacienții la care s-a utilizat beta-blocada cu metoprolol iv, ulterior per os în faza acută (COMMIT CCS 2 trial) a existat un număr mai scăzut de pacienți care au prezentat reinfarctizare sau aritmie ventriculară malignă (fibrilație ventriculară), însă acest beneficiu a fost contrabalansat de prezenta unui numar mai mare de pacienți care au dezvoltat șoc cardiogenic. Astfel, utilizarea betablocantelor iv în faza acută este contraindicată la pacienții cu hipotensiune și insuficiență cardiacă. Utilizarea precoce ar putea prezenta un beneficiu restrâns la pacienții cu risc scăzut care sunt stabili hemodinamic. În general însă, s-a dovedit mai prudentă stabilizarea pacienților înaintea debutului tratamemtului betablocant per os în faza acută a infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST.

În profilaxia secundară la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST, dacă nu există contraindicație se vor administra betablocante pe termen nedefinit la toți pacienții indiferent de presiunea arterială sau funcția ventriculului stâng. (indicație cls. I A)

Boală cardiacă ischemică	Indicație	Clasa	Nivel de evidență
Angor stabil	Se indică terapie betablocantă per os la toți pacienții post IM sau cu insuficiență cardiacă La pacienții cu angină stabilă se va utiliza un betablocant selectiv, cu titrare până la doza maximă, ținând cont de necesitatea unei protecții antiischemice timp de 24 de ore Dacă betablocantul nu este suficient în controlarea simptomelor se va asocia o dihidropiridină	I I I	A A B
Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST	BB se recomandă în NSTE-ACS în absența contraindicațiilor,în special la pacienții hipertensivi sau tahicardici, având ca țintă o AV=50-60 bpm. BB ar trebui administrate tuturor pacienților și menținute pe termen nedefinit la pacienții cu insuficiență cardiacă și care au prezentat un SCA-NST dacă nu există contraindicații, în prevenție secundară	I I	B A

Sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST	În faza acută a infarcului de miocard cu supradenivelare de segment ST utilizarea de rutină a betablocantelor iv nu este recomandată	IIb	A
	În profilaxia secundară la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST, dacă nu există contraindicație se vor administra BB pe termen nedefinit la toți pacienții indiferent de presiunea arterială sau funcția ventriculului stâng.	I	A

c. **Indicații speciale**
- în boala cardiacă ischemică asociată cu insuficiență cardiacă se pot administra:
  - Bisoprolol
  - Carvedilol
  - Metoprolol
  - Nebivolol

În insuficiența cardiacă asociată bolii cardiace ischemice cronice:posologia trebuie adaptată în funcție de fiecare pacient în parte, înaintea primei doze pacientul trebuie să fie stabil,înaintea inițierii tratamentului cu betablocant este necesar ca pacientul să fie tratat optim în doză eficace cu IECA, diuretic, eventual digitală, se urmarește FC, TAS în clino și ortostatism, absența tulburărilor de conducere prin ECGuri seriate, absența agravării fenomenelor de IC, în cazul agravării fenomenelor de IC doza de betablocant se diminuă sau se întrerupe. I
- **în boala cardiacă ischemică cronică asociată cu aritmii supraventriculare** se administrează doze mai mari de betablocant în vederea contolului ritmului sau frecvenței. O indicație particulară este reprezentată de Sotalol care asociază efecte betablocante şi antiaritmice.

d. **Contraindicațiile betablocantelor:**
1. hipersensibilitate la produs
2. astm (se pot administra în BPCO betablocantele selective: acebutolol, atenolol, bisoprolol, betaxolol, metoprolol)
3. insuficiența cardiacă necontrolată prin tratament
4. şoc cardiogenic
5. BAV grad II şi III fără protecție prin cardiostimulare
6. angorul Prinzmetal în forma sa pură
7. boala de nod sinusal, inclusiv blocurile sino-atriale
8. bradicardie (FC<50/min)
9. fenomene Raynaud şi tulburări arteriale periferice în forma lor severă
10. f eocromocitom netratat
11. hipotensiune
12. antecedente de reacție anafilactică

⚠ ATENȚIE!

- Nu se opreşte niciodată betablocantul brusc la un pacient anginos: oprirea bruscă poate antrena tulburări de ritm grave, infarct miocadic sau moarte subită.
- La diabetic: semnele ce anunță o hipoglicemie pot fi mascate, în mod particular tahicardia, palpitațiile şi transpirația. Se va preveni pacientul şi se va intensifica la începutul tratamentului supravegherea ambulatorie a glicemiei.
- BB sub formă de colir: se utilizează în tratamentul hipertoniei oculare şi a glaucomului cu unghi deschis. Cel mai utilizat este Timololul, un BB foarte bradicardizant cu acțiune non-cardioselectivă. La doze obişnuite pasajul sistemic este în cantitate redusă, nu însă neglijabil, asociindu-se cu un risc de bradicardie sau criză de astm la pacienții predispuşi.

e. **Supradozarea tratamentului betablocant:**

În caz de bradicardie sau hipotensiune excesivă se va administra:

1. Atropină 1-2 mg iv
2. Glucagon în doză de 1-10 mg în bolus lent urmat dacă este necesar de o pev cu 1-10 mg/h (în caz de decompensare cardiacă a nou-nascutului a cărui mama era tratată cu betablocante
3. Dacă este necesar se poate administra Isoprenalină în injectare lentă în doză de 15-85 micrograme sau Dobutamină 2,5-10 micrograme/kg/min

INHIBITORII CANALELOR DE CALCIU

Inhibitorii canalelor de calciu blochează funcționarea canalului lent voltaj-dependent ce permite intrarea calciului în celula musculară arteriolară și în celula musculară cardiacă. Ei induc astfel vasodilatație și reduc inotropismul celulei cardiace, scăzând astfel presiunea arterială și consumul de oxigen al miocardului. Medicamentele din această clasă sunt utilizate în același timp în tratamentul hipertensiunii arteriale și în boala coronariană, pentru prevenirea crizei anginoase. Reprezintă tratamentul de bază al angorului spastic.

Există două mari subgrupuri de inhibitori ai canalelor de calciu:

1. ICa bradicardizanți = non-dihidropiridinici
2. ICa non-bradicardizanți = dihidropiridinici

Blocanții canalelor de calciu bradicardizanți de tipul Diltiazemului și Verapamilului determină o bradicardie importantă, astfel încât sunt medicamentele cele mai puternice antianginoase din această clasă. Se recomandă asocierea cu prudență cu betablocantele datorită riscului de scădere importantă a frecvenței cardiace. În practică cele două tipuri de inhibitori ai canalelor de calciu pot înlocui betablocantele atunci când acestea sunt contraindicate sau prost tolerate.

Pentru blocanții de canale de calciu dihidropiridinici absența inhibării tahicardiei de efort le scade utilitatea în tratamentul antianginos.

Efectele adverse sunt dominate de edemele de membre inferioare pentru blocantii canalelor de calciu non-bradicardizanți și de riscul de BAV pentru blocanții canalelor de calciu bradicardizanți.

a. **Mecanism de acțiune, principalele proprietăți farmacologice și molecule**

» ***Inhibitorii canalelor de calciu determină scăderea intrării calciului în celulele musculare***

Acest efect este datorat unei modificări a frecvenței de deschidere a canalelor de calciu voltaj-dependente. Scăderea concentrației de calciu intracelular se însoțește de o scădere a forței de contracție a celulelor miocardice și de o relaxare a celulelor musculare netede arteriolare. Anumiți inhibitori ai canalelor de calciu au în plus o acțiune la nivelul celulelor din țesutul nodal și determină rărirea ritmului cardiac și a conducerii atrio-ventriculare. În plus, inhibarea intrării calciului în celulele musculare netede de la nivelul intestinului poate provoca o încetinire a tranzitului și constipație.

Inhibitorii canalelor de calciu fac parte din tratamentul antianginos prin scăderea consumului de oxigen la nivelul miocardului datorită scăderii contractilității miocardice și a presiunii arteriale. Mecanismul lor de acțiune este diferit de cel al betablocantelor, este deci complementar acestora. Totuși efectul inotrop negativ asupra contractilității poate predispune la agravarea fenomenelor de insuficiență cardiacă, astfel încât aceste medicamente nu se recomandă decât cu prudență la pacienții coronarieni ce prezintă insuficiență ventriculară stângă.

Inhibitorii canalelor de calciu acționează asupra spasmului coronarian, fiind astfel tratamentul de bază al angorului spastic.

În tratamentul angorului inhibitorii canalelor de calciu prelungesc durata de efort fără apariție a durerii și/sau fără subdenivelare de segment ST și scad frecvența crizelor de angor. Această eficacitate a fost demonstrată atât în monoterapie cât și în asociere cu betablocantele.

Asocierea cu betablocantele pune în discuție riscul de bradicardie excesivă. Astfel, în principiu, se va asocia un betablocant bradicardizant fără activitate simpatomimetică intrinsecă (Metoprolol), cu o dihidropiridină. Este nece-

sară o supraveghere activă a frecvenței cardiace și a conducerii atrio-ventriculare. În practică, dacă simptomatologia anginoasă nu este controlată cu betablocant, se utilizează frecvent asocierea betablocantelor selective fara activitate simpatomimetică intrinsecă (de tipul Metoprolol, Bisoprolol sau Atenolol), cu un blocant al canalelor de calciu bradicardizant (de tipul Diltiazemului), dacă frecvența cardiacă și presiunea arteriala o permit. Această asociere este contraindicată la pacienții care au un bloc atrio-ventricular chiar și de prim grad. În plus, datorită efectului inotrop negativ sumat, această asociere este contraindicată la pacienții care prezintă fenomene de insuficiență cardiacă sau la cei cu risc crescut de a dezvolta ulterior fenomene de insuficiență ventriculară stangă acută (pacienți cu infarct miocardic transmural anterior întins).

Inhibitorii canalelor de calciu sunt considerați în cadrul tratamentului antianginos ca medicamente de a II a intenție din 2 motive:

1. s-a demonstrat prin trialuri în cadrul angorului instabil că grupul de pacienți tratat cu nifedipină a prezentat o evoluție defavorabilă în comparație cu grupul tratat cu betablocant şi placebo, o explicație posibilă fiind sindromul de furt coronarian
2. post infarct miocardic pacienții tratați cu inhibitor ai canalelor de calciu nu prezintă acelaşi beneficiu în comparație cu cei tratați cu betablocant

Este de menționat faptul că în angorul spastic inhibitorii canalelor de calciu sunt medicamente de bază, în timp ce betablocantele sunt contraindicate.

Inhibitorul de calciu se administrează în doze pregresiv crescute. Dacă doza maximă nu este suficientă în controlarea simptomelor se va asocia un tratament cu nitrovasodilatator. Efectul antispastic obtinut în angorul Prinzmetal se menține și la pacienții cu sindrom Raynaud.

b. **Inhibitorii canalelor de calciu si insuficienta cardiaca la pacientii coronarieni**

Inhibitorii canalelor de calciu au un efect inotrop negativ care teoretic contraindică utilizarea lor la pacienții cu insuficiență cardiacă. Studiile post-infarct la pacientii hipertensivi sau cu insuficiență cardiacă au demonstrat creșterea incidenței puseelor de decompensare, ceea ce ne indică o utilizare cu maximă de prudență a acestei clase de medicamente la acest subgrup de pacienți.

c. **Efectele adverse ale inhibitorilor canalelor de calciu:**

» ***principalul efect nedorit constă în vasodilatația arteriolară fără vasodilatație venulară simultană.*** Aceasta poate determina acumulare a apei şi sărurilor la nivelul extremităților, ce determină constituirea de edeme gambiere bilaterale, cu eritroză la acest nivel. Edemele apar mai frecvent în cazul tratamentului cu dihidropiridine, față de ceilalți inhibitori ai canalelor de calciu. Ele sunt mai frecvente în perioadele călduroase ale anului, apar la ortostatism prelungit şi dispar în clinostatism. Sunt refractare la terapia diuretică. Apar mai fecvent la pacienții vârstnici cu un status venos local alterat. În cazul în care nu se poate renunța la tratamentul cu inhibitori de canale de calciu se va recomanda pacientului repaus în clinostatism în cursul zilei şi purtarea de încălțăminte adecvată. Acest efect de vasodilatație excesivă poate determina mult mai rar cefalee şi bufee vasomotrice cu eritem facial şi câteodată rinoragie seroasă.

» ***Bradicardia*** – este caracteristică inhibitorilor canalelor de calciu de tipul verapamilului şi diltiazemului. Bradicardia este determinată de deprimarea excesiva a nodulului sinusal (bradicardie sinusală) sau de dezvoltarea unui bloc la nivel atrio-ventricular. Acest risc depinde de frecvența de conducere atrio-ventriculară, dependentă de doza utilizată precum şi de asocierile terapeutice.

» Toți inhibitorii canalelor de calciu pot determina ***constipație.***

d. **Indicațiile tratamentului cu inhibitori ai canalelor de calciu la pacienții coronarieni:**

În angorul stabil de efort efectele antianginoase ale blocantelor canalelor de calciu sunt aditive celor ale betablocantelor. Se recomandă asocierea dihidropiridinelor cu betablocantele, acestea din urmă contracarând efectul de activare reflexă simpatică la nivel cardiac.

Inhibitorii canalelor de calciubradicardizanți la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST poate contribui la controlul durerii la pacienții ce primesc deja tratament cu nitrovasodilatatori și beta-

blocant. Această clasă de medicamente este utilă la pacienții care prezintă contraindicații pentru blocada adrenergică și la subgrupul de pacienți cu angină vasospastică (indicație cls. IB). Pentru pacienții cu angor instabil sau infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST tratamentul cu nifedipină sau alte dihidropiridine nu ar trebui utilizat decât în asociere cu tratamentul betablocant (indicație cls. IIIB) (HINT study)

Efectul benefic al inhibitorilor canalelor de calciu la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST pe termen lung este controversat. O meta-analiză a efectelor acestei clase de medicamente asupra mortalității și recidivei de IM non-fatal sugerează faptul că inhibitorii canalelor de calciu nu previn dezvoltarea IM acut și nu reduc mortalitatea. Mai mult, studii observaționale indică faptul că nifedipina cu timp scurt de acțiune poate fi asociată cu un efect negativ doză-dependent la pacienții cu boală coronariană. Pe de altă parte există dovezi ale rolului protector al Diltiazemului în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST.

Inhibitorii canalelor de calciu, în special dihidropiridinele, sunt medicamentele de electie în angina vasospastică.

Indicațiile inhibitorilor canalelor de calciu în boala coronariană conform ghidurilor (🗎 Tabelul 17)

NSTEMI	STEMI
Inhibitorii canalelor de calciu s-au dovedit utili în diminuarea durerii anginoase, cu efect similar cu cel al betablocantelor. Sunt utili la pacienții ce prezintă CI pentru tratamentul betablocant și la subgrupul de pacienți cu angină vasospastică	Inhibitorii canalelor de calciu nu au indicație în scop profilactic, în faza acută a STEMI
Nifedipina și alte dihidropiridine nu trebuie utilizate decât în asociere cu betablocantele	În profilaxia secundară se pot administra inhibitori canalelor de calciu non-dihidropiridinici, la pacienți fără afectare a funcției VS. În cazul dihidropiridinelor, acestea trebuie administrate doar dacă există și altă indicație clinică (HTA), ele nedemonstrându-și efectul benefic asupra prognosticului

🗎 Tabelul 17 **Indicațiile inhibitorilor de calciu**

DCI	angor stabil	angor de efort	angor spontan	angor Prinz-metal	prevenția secundară în IM în caz de CI sau intoleranță la tratamentul betablocant și în absența semnelor de insuficiență cardiacă
Nifedipina	+*	-	-	+	-
Amlodipina	-	+	+	+	-
Nitrendipina	-	-	-	-	-
Lacidipina	-	-	-	-	-
Nifedipina	+	-	-	-	-
Felodipina	+	-	-	-	-
Isradipina	-	-	-	-	-
Manidipina	-	-	-	-	-
Lercandipina	-	-	-	-	-
Nicardipina	-	-	-	-	-
Verapamil	+	+	+	+	+
Diltiazem	+	+	+	+	-

Contraindicații ale dihidropiridinelor:

- hipersensibilitate la dihidropiridine
- IM în prima lună de la constituire, angorul instabil (cu excepția amlodipinei, nitrendipinei, lacidipinei asociate cu tratament betablocant)
- Isradipina: în caz de şoc cardiogenic

- Felodipina: insuficiența cardiacă decompensată, ocluzie intestinală
- Lacidipina: alterarea marcată a funcției ventriculare stângi
- Lercadipina: insuficiența renală cu un Cl. Cr <10 ml/min, pacienți în dializă
- Manidipina: insuficiența renală severă cu Cl. Cr <10 ml/min, insuficiență hepatică moderată-severă, tratament concomitent cu inhibitori ai CYP3A4 şi inductori de CYP3A4

Contraindicațiile Diltiazemului:
- Disfuncție sinusală
- BAV grad II, III fără cardiostimulare
- Insuficiență cardiacă necontrolată
- Hipersensibilitate cunoscută la Diltiazem
- Bradicardie severă <40/min
- Ocluzie intestinală

Contraindicațiile Verapamilului:
- Disfuncție de nod sinusal
- BAV grad II, III fără cardiostimulare
- Insuficiență cardiacă necontrolată
- Hipotensiune arterială

Efectele adverse ale dihidropiridinelor
- Bufee vasomotorii, cefalee ce apare în prima saptamană de tratament şi se atenuează ulterior
- Edeme ale membrelor inferioare datorate vasodilatării arteriale, decompensării cardiace sau afectării renale. Nu se însotesc de retenție hidrică, pot să diminue în mod spontan în ciuda continuării tratamentului şi dispar la întreruperea tratamentului în toate cazurile.
- Edeme la nivelul feței doză-dependente
- Anorexie, dispepsie, greață, epigastralgii, diaree, constipație
- Astenie, vertij
- Tahicardie, palpitații (se va reevalua tratamentul cu betablocant în cazul administrării Nifedipinei), sincopă (Amlodipina)
- La coronarieni durere retrosternală, eventual durere tipic anginoasă, chiar IM pentru amlodipină
- Risc de afectare gingivală la pacienții ce prezintă gingivită, parodontită importantă
- Reacții cutanate alergice: eritem, prurit, urticarie, edem Quincke

Efectele adverse ale diltiazemului:
1. cele mai frecvente: bradicardie sinusală simptomatică, BAV, palpitații, edeme ale membrelor inferioare doză-dependente, erupții cutanate (eritem simplu, urticarie, eriteme descuamative, eriteme febrile, eritem polimorf, dermatită exfoliativă, pustuloză exantematică acută, fotosensibilitate), hiperplazie gingivală, hTA, insuficiență cardiacă congestivă
2. manifestari datorate vasodilatației ce sunt doză-dependente şi mai frecvente la pacientul vârstnic (cefalee, lipotimii, palpitații, vertij, bufee vasomotrice, edeme ale MI)
3. astenie, manifestări digestive (dispepsie, epigastralgii, uscăciunea mucoasei bucale, greață, constipație, diaree)
4. creşteri rare şi izolate ale transaminazelor hepatice la debutul tratamentului.
5. în mod excepțional sdr. extrapiramidal şi ginecomastie

Efectele adverse ale verapamilului:
1. nervozitate şi/sau fatigabilitate la inițierea tratamentului
2. la nivel cardiovascular: hipotensiune, edeme periferice, bradicardie, BAV, insuficiență cardică congestivă, şoc cardiogenic.

3. la nivel digestiv şi metabolic: constipație, afectării hepatice citolitice şi colastatice de origine imuno-alergică reversibile la oprirea tratamentului
4. creştere reversibilă a transaminazelor.

NITROVASODILATATORII ȘI MOLECULELE ÎNRUDITE

Nitrovasodilatatorii scad consumul de oxigen al miocardului în special prin scăderea presiunii de umplere ventriculară și secundar prin scăderea presiunii arteriale.

Derivații nitrați cu acțiune imediată reprezintă tratamentul clasic al crizei de angor. Se găsesc sub formă de tablete cu administrare sublinguală sau spray pentru pulverizare sublinguală. Pot provoca scăderi importante ale presiunii arteriale ceea ce justifică utilizarea cu prudență a acestor produse. Se recomandă evaluarea tensiunii arteriale și administrarea medicamentului în clinostatism. Tratamentul cu nitrovasodilatator poate provoca cefalee acută invalidantă. Acțiunea lor este imediată, cu ameliorare clinică în câteva minute de la administrare. Pot fi utilizați și în tratamentul profilactic al crizei de angor, cu 2-3 minute înaintea debutului unui efort care poate provoca angor.

În tratamentul de fond al insuficientei coronariene cronice derivații nitrați cu acțiune prelungită permit diminuarea frecvenței crizelor anginoase. Există două forme de prezentare: tablete și patchuri. Trebuie utilizați într-o asemenea manieră încât să fie lăsat un interval liber de administrare mai mare pe 24 de ore pentru a împiedica fenomenul de tahifilaxie, cu pierderea efectului terapeutic (în practică patchurile se pot aplica la trezire și înlătura înainte de culcare, tabletele se administrează asimetric în cursul zilei (dimineață + prânz sau prânz + seară). (🖹 Tabelul 18)

🖹 Tabelul 18 **Mod de administrare și indicații ale nitraților**

Cale sublinguală nitroglicerină	Indicații: a. tratament curativ sau preventiv pe termen foarte scurt al crizei de angor. Se poate repeta 1-2 ori la 2-3 min interval b. în tratament preventiv se administrează cu 2-3 min înaintea unei circumstanțe susceptibile să declanşeze o criză de angor
Cale orală: isosorbid dinitrat isosorbid 5 mononitrat	Indicații a. tratament profilactic al angorului b. tratament adjuvant al IC stg.severe
Cale intravenoasă Nitroglicerină	Indicații : a. Insuficiența cardiacă în special în faza acută a IM b. EPAC c. durere prelungită în SCA
Cale transdermică: nitroglicerină	Indicații: a. tratamentul profilactic al angorului

Indicații:

Utilizarea nitraților în tratamentul de fond al angorului instabil are la bază atât motivații fiziopatologice cât și o largă experiență clinică. Nu există studii placebo-controlate care să confirme rolul acestui tratament în diminuarea simptomatologiei sau ameliorarea incidenței efectelor adverse cardiace. Efectele benefice sunt legate de rolul pe care nitrovasodilatatoarele îl exercită asupra circulației periferice și asupra celei coronariene. Efectul cel mai important este cel de venodilatație cu scăderea secundară a presarcinii și a volumului telediastolic al ventriculului stâng, ce duce la scăderea consumului de oxigen al miocardului. Suplimentar, nitrații au un efect de vasodilatație atât la nivelul coronarelor aterosclerotice cât şi la nivelul coronarelor sănătoase, crescând astfel fluxul coronarian colateral. Nu există studii care să indice cu certitudine doza, durata terapiei, calea optimă de administrare.

La pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST nitrovasodilatatorii administrați intravenos se iau în considerare în funcție de simptome (indicație de clasa IC), cu titrare până la dispariția durerii sau apariția efectelor adverse. O limită a terapiei continue cu nitrați este instalarea fenomenului de toleranță direct dependent de doza administrată și de durata tratamentului.

În faza acută a infarctului de miocard cu supradenivelare de segment ST utilizarea de rutină a nitrovasodilatatorilor nu este recomandată, deoarece nu s-a dovedit reducerea semnificativă a mortalității (trialul GISSI-3 a testat utilizarea

de rutină a nitraților cu aplicație transdermală versus administrarea selectivă a nitraților, trialul ISIS-4 în care s-a administrat mononitrat în faza acută post-infarct și până la 1 lună).

Nu există dovezi potrivit cărora administrarea de nitrați în prevenție secundară după un infarct miocardic ar avea vre-un beneficiu. Totuși, în practica clinică, nitrații continuă să fie o terapie de primă linie a angorului, ameliorând calitatea vieții, fără însă a avea vreun efect asupra mortalității de cauză cardiovasculară. Sunt totusi cateva contra-indicații relative și absolute ale nitratilor. (🖹 Tabelul 19)

Efectele adverse ale tratamentului cu derivați nitrați:

a. cefalee doză-dependentă
b. vasodilatație tegumentară cu eritem şi senzație de căldură
c. hipotensiune arterială ocazional ortostatică

🖹 Tabelul 19 **Contraindicațiile nitraților**

Absolute	Relative
Hipersensibilitate la derivați nitrați sau la una dintre componente	Cardiomiopatie obstructivă
Stare de şoc	Hipertensiune intracraniană
Hipotensiune severă	IM în teritoriul inferior cu extensie la nivelul VD, în faza acută, cu excepția prezenței semnelor de insuficiență ventriculară stângă

Două molecule au mecanism de acțiune asemănător cu cel al derivaților nitrați: molsidomina și nicorandilul. Deși aceste medicamente au o acțiune antianginoasă proprie. Ele se administrează de preferință în asociere cu tratamentul betablocant. Nu se asociază cu nitrații, aceste molecule constituind în fapt o alternativă la tratamentul cu nitrați.

MOLSIDOMINA

Mecanism de acțiune:

Se aseamănă celui al derivaților nitrați: exercită o activitate relaxantă la nivelul fibrei musculare netede vasculare, în special la nivel venos; scăderea întoarcerii venoase permite o reducere a presiunii telediastolice și a tensiunii parietale a ventriculului stâng ce determină scăderea consumului de oxigen al miocardului și favorizează redistribuția sângelui de la epicard spre endocard. Nu afectează decât în foarte mică măsură inotropismul și ritmul cardiac. Vasodilatația arterială apare doar la doze foarte crescute. Se distinge de nitrovasodilatatori prin durata sa lungă de acțiune.

Efectele hemodinamice sunt controversate la pacientul cu insuficiență cardiacă după un infarct de miocard. De asemenea, molsidomina este controversată în faza acută a infarctului de miocard.

Farmacocinetica:

t1/2=1,5 ore

Elinimare pe cale renală.

Se fixează într-o măsură foarte redusă la nivelul proteinelor plasmatice.

Este metabolizată la nivelul ficatului în 3- morpholinosydnonimina, ulterior la nivelul sângelui în N-nitro -N-morpholino- acetonitril; activitatea sa se datorează cel mai probabil acestor metaboliți.

Mod de administrare:

Doza obișnuită la adult este de 3 până la 6 mg în mai multe prize zilnice, la interval de 8 ore, în timpul mesei. Tratamentul se debutează cu o doză de 1 mg pe zi, ulterior doza este crescută progresiv în funcție de efecte. Este necesară supravegherea atentă a tensiunii arteriale.

Reacții adverse:

- Hipotensiune arterială (în special în asociere cu vasodilatatoare)
- Hipotensiune ortostatică

- Prurit
- Erupții cutanate
- Anorexie
- Greață, vărsături
- Cefalee, vertij
- Hipertricoză la doze mari

NICORANDIL

Este un ester de nicotinamidă, un agent vasodilatator cu mecanism dublu de acțiune: pe de-o parte deschide canalele de potasiu determinând o hiperpolarizare a membranelor celulare ce antrenează o relaxare a musculaturii de la nivelul peretelui arterial, vasodilatație ce stă la baza scăderii post-sarcinii ventriculului stâng, pe de altă parte crește concentrația de GMP ciclic intracelular, această acțiune antrenând o relaxare a celulelor musculare netede, în mod special în teritoriul venos. Acest ultim efect ar putea fi datorat prezenței unui radical nitrat în structura moleculei de nicorandil. Această acțiune determină o vasodilatație în teritoriul venos ce duce la scăderea presarcinii ventriculare.

Nicorandilul exercită un efect direct vasodilatator la nivelul arterelor coronare sanatoase și patologice fără antrenarea fenomenului de furt coronarian. În plus, scăderea presiunii telediastolice și a tensiunii parietale determină o scadere a componentei extravasculare a rezistenței, aceste acțiuni hemodinamice determinând o ameliorare a consumului de oxigen al miocardului și o creștere a debitului sanguin în zonele miocardice post-stenotice. Nicorandilul exercită o acțiune importantă spasmolitică demonstratî atât *in vitro* cât și *in vivo*; el înlătură spasmul coronarian indus de noradrenalină și metacolină. Nu are efect direct asupra contractilității miocardice.

Proprietăți farmacocinetice:

După administrarea orală Nicorandiului este rapid și complet absorbit la nivelul tubului digestiv. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 75%. Concentrațiile plasmatice maximale sunt atinse la 30-60 minute de la ingestie. Este slab legat de proteinele plasmatice. Nicorandilul este metabolizat în principal la nivel hepatic într-o serie de metaboliți responsabili de activitatea sa cardiovasculară. O parte din acești metaboliți (21%) sunt eliminați pe cale urinară, restul suferind biotransformări pe calea coenzimei NAD/NADP.

Profilul farmacocinetic al nicorandilului este puțin modificat în populațiile la risc (vârstnici, pacienții cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală).

Mod de adminstrare:

Timp de 2-7 zile se va administra 5 mg Nicorandil de două ori pe zi, ulterior se trece la 10 mg de două ori pe zi (posologia obișnuită) până la maxim 20 mg de două ori pe zi.

Efecte adverse:

- Afte sau ulcerații bucale
- Ulcerații anale (rar)
- Cefalee, frecvent tranzitorie, ce poate determina scăderea/suspendarea temporară a tratamentului
- Hipotensiune arterială
- Creşterea frecvenței cardiace
- Mai rar: greață, vărsături, vertij, vasodilatație la nivelul tegumentului cu eritem , rare erupții cutanate, prurit

Indicații:

În angorul stabil Nicorandilul a dovedit o scădere a end-point-ului primar compozit în studiul IONA, fără însă a fi testat în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST și nici în infarctul cu supradenivelare de segment ST.

NOI TERAPII ANTIISCHEMICE

IVABRADINA

Este un nou medicament antiischemic sub formă de comprimate de 5 mg și 7,5 mg.

Structura chimică a Ivabradinei se aseamănă cu cea a verapamilului, dar mecanismul sau de acțiune aste cu totul particular: este prima moleculă ce inhiba curentul If (f de la funny), care este un curent sodic și potasic de intrare în celule și care declanșează o hiperpolarizare, care intervine în depolarizarea distolică lentă la nivelul nodului sinusal, determinând o depolarizare rapidă a fazei 0.

Inhibarea acestui curent determină scăderea frecvenței cardiace, ivabradina fiind un medicament bradicardizant în esență, asemănător betablocantelor. Contrar acestora însa, Ivabradina nu are un efect inotrop negativ și nici vasoconstrictor, ceea ce permite asocierea cu betablocantele.

Ivabradina este metabolizată la nivelul CYP3A4, ceea ce lasa posibilitatea a numeroase interacțiuni medicamentoase.

Indicațiile Ivabradinei sunt angorul stabil cronic la bolnavi în ritm sinusal și care prezintă o contraindicație sau o intoleranță la betablocante.

Printre efectele adverse cele mai frecvente ale Ivabradinei se numără fosfenele, senzații luminoase percepute de ochi dar care nu sunt provocate de lumină, ci rezulta din inhibiția curentului Ih la nivelul celulelor retiniene, curent ce este identic cu cel If de la nivel cardiac.

Trebuie menționat că studii recente au indicat faptul că Ivabradina nu trebuie utilizată la bolnavii la care frecvența cardiacă este sub 70 bpm; la pacienții la care frecvența este mai mare de 70 bpm se poate administra Ivabradina, însa ea are un interes relativ modest deoarece, chiar dacă diminuează numarul de spitalizari pentru infarct de miocard ea nu reduce mortalitatea de cauză cardiovasculară sau de alte cauze.

TRIMETAZIDINA

Indicații:

- Tratamentul profilactic al crizei de angor, dacă tratamentul cu betablocante nu poate fi administrat, sau asociat acestuia pentru un control mai bun al durerii
- Tratamentul simptomatic al crizei acute vertiginoase sau a acufenelor
- Tratamentul scăderii acuității vizuale şi alte tulburări ale câmpului vizual considerate a avea origine vasculară

Posologie:

60 mg/zi (20 mg x 3/zi) sau 70 mg/zi (35 mg x 2/)

Reacții adverse:

- Tulburări gastro-intestinale (greață, vărsături)
- Risc de reacții alergice

Mecanism de acțiune:

Modifică metabolismul energetic cardiac în sensul virării reacției de oxidarea acizilor grași către oxidarea glucozei prin inhibarea lanțului lung mitocondrial al 3-ketoacil coenzima A tiolaza. Prin scăderea oxidării acizilor grași trimetazidina stimulează utilizarea glucozei, restaurând legatura dintre glicoliza și oxidarea carbohidrată și determinând producerea de adenozin trifosfat cu scăderea consumului de oxigen. Proprietățile antianginoase ale acestei molecule sunt independente de modificările hemodinamice și teoretic pot îmbunătăți recuperarea funcției mecanice după ischemie. Există câteva studii care au arătat eficacitatea trimetazidinei și au demonstrat că acest medicament este bine tolerat cu efecte adverse mai scăzute decât a altor clase de medicamente antianginoase. Efectul antiischemic al trimetazidinei rămane însă un subiect larg dezbătut de literatură.

RANOLAZINA

Este un derivat de piperazină cu indicație în angorul cronic stabil.

Mecanismul de acțiune al acestei molecule nu este bine cunoscut. Una din ipoteze indică blocarea canalelor de sodiu tardive, cu scăderea concentrației de calciu intracelular ceea ce determină ameliorarea funcției diastolice și

scade necesarul de oxigen la nivelul miocardului, crescând fluxul de sânge la nivel coronar. Deoarece Ranolazina nu are efect asupra ritmului cardiac și tensiunii arteriale ea ar putea fi utilă la pacienții care nu pot tolera sau nu răspund la antianginoasele clasice.

În studiul MERLIN TIMI 36 la pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST Ranolazina și-a demonstrat efectul antianginos, fără efecte adverse semnificative. În plus, efectul proaritmic rezultat din alungirea intervalului QT raportat în studii anterioare nu a fost confirmat. Nu a avut însa efect în reducerea evenimentelor majore cardiovasculare.

Efectele adverse ale tratamentului cu Ranolazină sunt:
- Vertij, cefalee
- Greață
- Astenie
- Constipație

I.10.3 MEDICAMENTE ANTITROMBOTICE

Tromboza reprezintă procesul prin care are loc formarea unui cheag/a unui tromb în interiorul unui vas, cu obstrucție secundară a curgerii sângelui la acest nivel. Atunci când un vas de sânge prezintă o injurie la nivel endotelial, organismul reacționează prin procese fiziologice în vederea reparării defectului (prin activarea mecanismelor de hemostază). Dacă aceste mecanisme sunt în exces are loc formarea unui tromb obstructiv. În această situație vorbim de tromboză, care reprezintă practic o hemostază excesivă.

Tromboza este un proces complex care include mai multe etape: vasoconstricție, formarea trombului plachetar (hemostaza primară) și coagularea (hemostaza secundară).

Prima etapă constă în vasoconstricție, proces inițiat de molecule paracrine eliberate de endoteliul lezat. Vasoconstricția temporară are rolul de a scădea fluxul sanguin la nivelul vasului. Vasocontricția este urmată rapid de formarea trombului plachetar. Are loc adeziunea și activarea plachetară, cu eliberare secundară de citokine la nivelul injuriei vasculare. Se inițiază agregarea plachetară. Simultan are loc expunerea de colagen și factor tisular cu inițierea cascadei coagulării ce duce la formarea trombului definitiv. Cascada coagulării reprezintă o serie de recții enzimatice care se finalizează cu formarea de fibrină, cu rol în stabilizarea trombului plachetar.

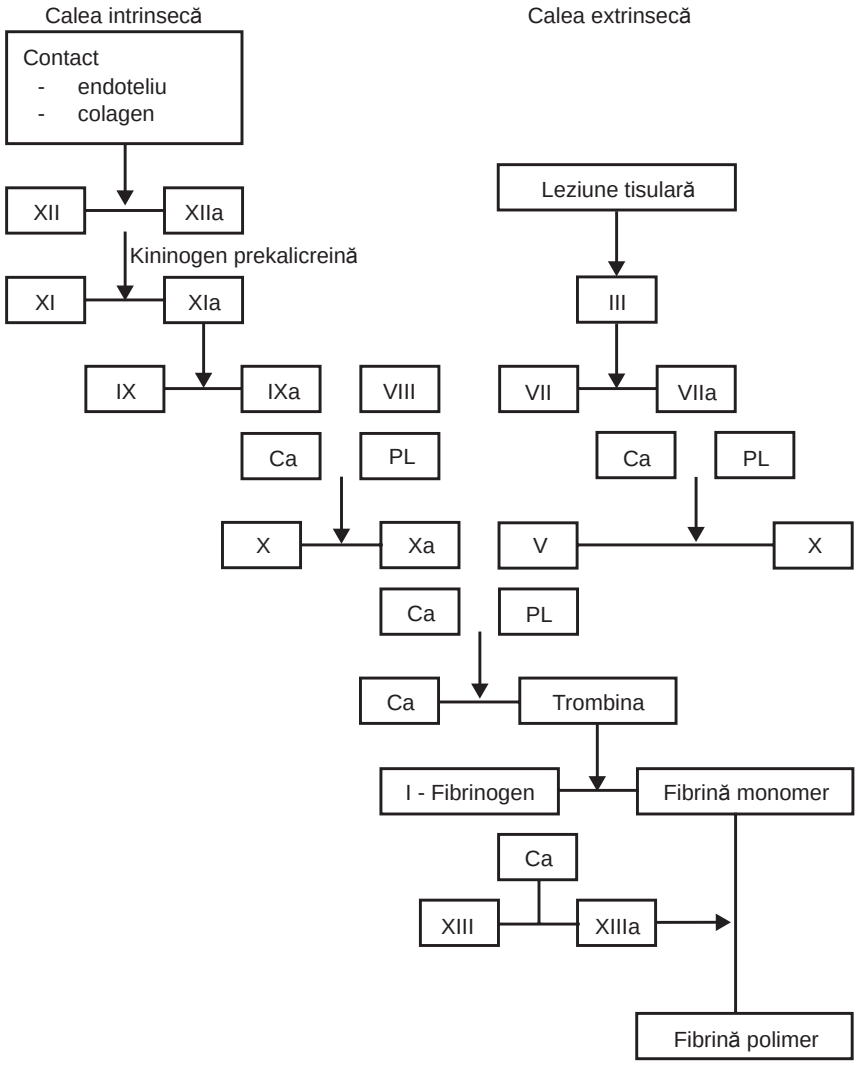
Din categoria medicamentelor antitrombotice fac parte moleculele ce reduc procesele de formare a trombului. Diferite categorii de antitrombotice acționează asupra diverselor etape ale trombozei:
» Medicamentele antiplachetare limitează migrarea şi agregarea plachetară
» Anticoagulantele limitează abilitatea plachetelor de a forma trombul
» Medicamentele trombolitice dizolvă trombul după formarea acestuia

I.10.3.1 ANTIAGREGANTE PLACHETARE

Agregarea plachetară este unul din mecanismele ce inițiază formarea trombului. În momentul ruperii continuității endoteliale la nivelul vasului trombocitele aderă la zonele subendoteliale expuse și sunt activate. Cei trei agenti care determină activarea plachetară sunt tromboxanul A2, ADPul și trombina. Plachetele suferă un proces care le permite să se etaleze la nivelul suprafeței lezate și să se lege unele de altele. Acest fenomen poartă numele de agregare plachetară. El este inițiat de apariția la suprafața trombocitului a unei glicoproteine numită IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) care se leagă de molecule de fibrinogen și permite formarea conglomeratului de plachete.

Există mai multe molecule ce pot inhiba acest proces în diversele sale etape:
1. Aspirina inhibă formarea tromboxanului A2
2. Tienopiridinele: Clopidogrelul şi predecesorul său, Ticlopidina, Prasugrelul şi Ticagrelorul inhibă agregarea plachetară declanşată de ADP
3. inhibitorii de GP IIb/IIIa inhibă calea comună de agregare plachetară:
   a. abciximab
   b. tirofiban
   c. epifibatide
4. heparinele şi antitrombinele inhibă agregarea plachetară declanşată de trombină (vezi şi cap.III.c)

▶ Figura 25 – Cascada coagulării



ASPIRINĂ

Aspirina blochează producerea de tromboxan A2 la nivel plachetar, prin inhibarea ireversibilă a COX-1, ducând astfel la inhibarea agregarii plachetare. Plachetele umane și celulele endoteliale vasculare procesează prostaglandinele H2, dând naștere la TxA2 și prostaglandine I2. Tromboxanul A2 induce agregare plachetară și vasoconstricție, în timp ce prostaglandina I2 inhibă agregarea plachetară și induce vasodilatație. În timp ce Tx A2 este un produs COX1-derivat (cea mai mare parte), foarte sensibil la acțiunea inhibitoare a Aspirinei, prostaglandina I2 poate lua naștere atât pe calea COX1, cât mai ales pe calea COX 2. Astfel PGI2 produsă pe calea COX2 este insensibilă la acțiunea Aspirinei, ea având un rol tromboprotector.

Aspirina este rapid absorbită la nivelul stomacului și intestinului în porțiunea sa inițială. Concentrația maximă în plasmă este atinsă în 30-40 de minute de la ingestie, iar inhibarea funcției plachetare devine evidentă după o oră. Aspirina cu potecție enterică atinge concentrația maximă în plasmă mai tardiv dupa 3-4 ore. În practică, dacă sunt disponibile doar comprimate cu protecție enterică, și se dorește un efect rapid, acestea ar trebui masticate.

O doză unică de 250 mg Aspirină administrată pe cale orală sau venoasă blochează totalitatea activității ciclo-oxigenazei plachetare definitiv. Ulterior, o doză zilnică de 75 mg blocheaza ciclo-oxigenaza din plachetele nou formate (doză suficientă deoarece trombocitele au o durată medie de viață de aproximativ 9 zile).

Contraindicațiile clasice la administrarea de Aspirină sunt reprezentate de: alergia cunoscută la Aspirină, diateza hemoragică, ulcer gastric sau duodenal activ.

Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt: tulburările gastrointestinale (greață, vărsături, diaree, microhemoragii

intestinale), anemie feriprivă (mult mai rar), ulcere gastrointestinale, complicate cu hemoragii și perforații, reacții de hipersensibilitate, tulburări ale funcției hepatice și renale, hipoglicemie și reacții cutanate severe.

În mod obișnuit aspirina se administrează în timpul mesei. Se poate produce o scădere a biodisponibilității dacă este administrată în timpul meselor bogate în proteine. De aceea, administrarea cu 5 minute înainte de masă asigură o biodisponibilitate satisfacatoare și protejează împotriva reacțiilor iritative gastrice.

INHIBITORI AI RECEPTORILOR ADP

a. ***CLOPIDOGREL***

Clopidogrelul inhibă agregarea plachetară prin blocarea receptorilor pentru ADP. Este succesorul Ticlopidinei care are același mecanism de actiune, dar care prezintă o reacție adversă redutabilă, și anume agranulocitoza în 1/100 de cazuri.

Clopidogrelul se prezintă sub formă de comprimate de 75 de mg, posologia obișnuită fiind de 1 comprimat pe zi. Pentru a obține un efect antiagregant rapid se indică o doză de încărcare de 300-600 mg/zi.

Contraindicațiile cele mai importante la administrarea Clopidogrelului sunt reprezentate de hipersensibilitatea cunoscută la administrarea medicamentuli, afectare hepatică severă, hemoragie activă, sarcină și alăptare.

Reacțiile adverse cele mai importante sunt: manifestările hemoragice (hemoragii digestive, purpura, echimoza, hematomul, epistaxisul, hematuria, hemoragia oculară, hemoragiile intracraniene), manifestările hematologice (neutropenie, anemie aplastică, trombocitopenie), manifestarile gastro-intestinale (dureri abdominale, dispepsie, gastrită, constipație, diaree, greață, vărsături, dureri dentare, ulcere peptice, gastrice și duodenale), anomalii cutanate și ale fanerelor, tulburări ale SNC și SNP (cefalee, ameteli, vertij, parestezii), reacții de hipersensibilitate (reacții cutanate cu rash maculo-papular sau eritematos, urticarie, prurit, bronhospasm, angioedem, reacții anafilactoide).

Efectul antiagregant al Aspirinei și Clopidogrelului persistă după încetarea tratamentului încă câteva zile. Acest fapt reprezintă un inconvenient major atunci când este necesară o intervenție chirurgicală neprogramată, deoarece nu există molecule care să antagonizeze efectele Aspirinei și Clopidogrelului. În cazul în care este necesară intervenția se poate efectua transfuzie de trombocite, atunci când riscul de hemoragie este mare. Dacă intervenția se poate temporiza, se va întrerupe tratamentul antiagregant cu 5 zile anterior. Atitudinea terapeutică în cazul întreruperii tratamentului cu antiagregante este controversată. Mai multe opinii indică tratament cu HNF sau HGMM în doză curativă până la momentul operator. Dacă intervenția chirurgicală este urgentă, dar cu risc hemoragic mai mic (colecistectomie, apendicectomie) o hemostază bine condusă poate diminua riscul hemoragic. În cazul operațiilor de amploare (ex: by-pass aorto-coronarian în urgență) cu risc hemoragic crescut medicul trebuie să se asigure că are la îndemână masă trombocitară și produse hemostatice.

Având în vedere că Aspirina și Clopidogrelul acționează pe două căi diferite în cadrul procesului de agregare, ele se asociază având un beneficiu suplimentar ca dublă terapie antiagregantă.

INDICAȚIILE TRATAMETULUI ANTIAGREGANT ÎN BOALA CARDIACĂ ISCHEMICĂ:
La pacienții cu cel puțin un factor de risc moderat pentru un eveniment coronarian (bazat pe vârstă și profilul factorilor de risc cardiovasculari, cu un risc de >10% la 10 ani pentru un eveniment cardiac), se preferă administrarea de Aspirină în doză de 75-100 mg/zi (2A)
La pacienții cu sindrom coronarian acut cu sau fără supradenivelare de segment ST se indică administrarea unei doze inițiale de 75-162 mg de Aspirină, ulterior 75-100 mg ca doză de întreținere pe termen nelimitat (IA)
La pacienții cu sindrom coronarian acut cu sau fără supradenivelare de segment ST se indică o doză inițială de 300 mg Clopidogrel ca doză de încarcare la pacienții ≤75 de ani și 75 mg ca doză de întreținere; pentru pacienții > 75 ani, se indică o doză de debut de 75 mg, cu menținerea aceleiași doze în tratamentul pe termen lung ; se recomandă tratamentul timp de minim 2-4 saptamani (IA). Se sugerează continuarea administrării de clopidogrel până la 12 luni de la externare (2B)
La pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST se recomandă o terapie combinată cu aspirină (75-100 mg/zi) și Clopidogrel (75 mg/zi) timp de 12 luni (IA)
La pacienții la care Aspirina este contraindicată sau nu este tolerată, se recomandă Clopidogrel în monoterapie (75 mg/zi) (IA)

La pacienții cu boală cardiacă ischemică simptomatică se recomandă Aspirină (75-100 mg/zi) în asociere cu Clopidogrel (75 mg/zi)(2B)
La majoritatea pacienților ce au prezentat în antecedente un sindrom coronarian acut (cu excepția anumitor categorii cu risc crescut) se recomandă Aspirina în monoterapie (75-100 mg/zi), față de anticoagulante orale în monoterapie, sau anticoagulante orale asociate aspirinei (IB). (Această recomandare scade costul tratamentului și incidența evenimentelor hemoragice asociate terapiei anticoagulante orale cu prețul scăderii gradului de prevenție a maladiei tromboembolice)
Pentru cei mai mulți pacienți după infarctul de miocard, la care se poate urmări cu rigurozitate INRul cu titrare adecvată a tratamentului anticoagulant oral, se poate administra tratament anticoagulant oral în monoterapie cu un INR țintă de 3,5 (cu valori limită de 3,0-4,0) sau se poate asocia tratamentului anticoagulant oral Aspirina (≤100 mg/zi) INRul țintă în acest caz fiind de 2,5 (valori limită 2,0-3,0).
La pacienții cu infarct miocardic, ce prezintă risc crescut, incluzând pacienții cu infarct miocardic anterior întins, cei cu insuficiență cardiacă semnificativă, cei cu tromboză intracavitară vizibilă la ecocardiografia transtoracică, cu fibrilație atrială și cei cu evenimente tromboembolice în antecedente, se indică o terapie dublă antiatiagregantă cu aspirină în doză de ≤100 mg/zi și anticoagulant oral (cu un INR țintă între 2,0-3,0) petru cel puțin 3 luni după infarct (2A).
Pentru tratamentul pe termen lung la pacienți după PCI se recomandă Aspirina în doză de 75-100 mg/zi (IA)
La pacienții cu PCI după un sindrom coronarian acut ce au primit un stent simplu (BMS) se recomandă asocierea Aspirinei (75-100 mg/zi) cu Clopidogrel (75 mg/zi) timp de 12 luni (IA)
La pacienții cu PCI după un sindrom coronarian acut ce au primit un stent farmacologic activ (DES) se recomandă dubla asociere a Aspirinei (75-100 mg/zi) cu Clopidogrel (75 mg/zi) timp de cel puțin12 luni (IA pentru primele 3-4 luni, IB pentru urmatoarele 4-12 luni). După primele 12 luni se sugerează continuarea tratamentului dublu antiagregant plachetar cu Aspirină și Clopidpogrel pe termen nedefinit dacă nu există sângerări sau alte probleme de toleranță (2C)
La pacienții ce necesită stentare și care prezintă o indicație puternică de tratament anticoagulant se sugerează asocierea unei terapii antitrombotice triple (2C). Se indică un tratament de 4 saptamani după stenturile simple (BMS) și un an după stenturile acoperite farmacologic (DES) (2C) (această recomandare duce la o creștere a prevenției tromboembolismului, inclusiv a trombozei de stent, dar cu prețul creșterii riscului de sângerare)
După stentare se preferă utilizarea Clopidogrelului (IA) sau a Ticlopidinei (2B).
Pentru pacienții care sunt supusi PCI și care prezintă intoleranță la Aspirină se recomandă utilizarea unei tienopiridine în comparație cu dipiridamolul
La pacienții supusi PCI și care nu prezintă o indicație specifică pentru tratamentul anticoagulant, acest tratament nu este indicat (IA)
La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă datorată unei etiologii nonischemice nu se recomandă utilizarea de rutină a Aspirinei sau a anticoagulantelor orale (IB)
La toți pacinții cu boală cardiacă ischemică ce sunt supuși revascularizarii chirurgicale (CABG), se recomandă Aspirina în doză de 75-100 mg/zi, pe termen nedefinit (IA). Se sugerează începerea tratamentului imediat postoperator (2A)
La pacienții supuși revascularizării chirurgicale (CABG) nu se recomandă utilizarea dipiridamolului în asociere cu Aspirina (IA)
La pacienții cu boală cardiacă ischemică ce sunt supuși revascularizării chirurgicale (CABG) care sunt alergici la Aspirină, se recomandă Clopidogrel în doză de încărcare de 300 mg la 6 ore după operație, urmată de 75 mg/zi pe termen nedefinit (1B)
La pacienții supuși revascularizării chirurgicale după un sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (NSTE-ACS) se sugerează utilizarea Clopidogrelului 75 mg/zi, pentru 9-12 luni după procedură, asociat Aspirinei (2B)
La pacienții care au primit Clopidogrel pentru un sindrom coronarian acut și la care se are în vedere o revascularizare chirurgicala (CABG), se recomandă întreruperea Cloipdogrelului cu 5 zile anterior intervenției (2A)

La pacienții supuși revascularizării chirurgicale care nu prezintă indicație de tratament anticoagulant oral specific nu se recomandă administrarea acestuia (IC)
La pacienții supuși revascularizării chirurgicale care prezintă indicație de tratament anticoagulant oral specific, cum ar fi înlocuire valvulară, se recomandă utilizarea anticoagulantelor orale asociat Aspirinei (2C)
La pacienții cu boală cardiacă ischemică ce primesc graft arterial cu mamară internă se recomandă Aspirină 75-162 mg/zi pe termen nedefinit (IA)
La pacienții cu boală cardiacă ischemică ce primesc graft arterial cu mamară internă și care nu prezintă o indicație specifică pentru tratament anticoagulant oral acest tip de tratament nu este recomandat (IC).
La pacienții cu risc foarte înalt de evenimente cardiovasculare și care au indicație de anticoagulare (FiA, tromboză intracavitară, embolie pulmonară, tromboză venoasă periferică), la care INRul poate fi monitorizat fără dificultate, se sugerează o doză scăzută de anticoagulante orale cu un INR țintă de 1,5 asociat Aspirinei (2A)
Nu se recomandă asocierea de rutină a tratamentului cu Clopidogrel la Aspirină în cadrul prevenției primare (IA). La pacienții cu alergie la Aspirină ce au un risc moderat-înalt de evenimente cardiovasculare, se recomandă monoterapia cu Clopidogrel (IB)
La femeile <65 de ani care prezintă un risc de eveniment vascular ischemic și la care riscul concomitent de sângerare este mic, se indică Aspirina în doză de 75-100 mg/zi (2A)
La femeile peste 65 de ani la risc pentru un eveniment vascular ischemic sau infarct de miocard, care prezintă un risc concomitent de sângerare majoră, se recomandă de asemenea terapia cu Aspirină în doză de 75-100 mg/zi (2B)[1]

Remarcăm existența în studiu a unor molecule noi antiagregante ce acționează ca inhibitori de receptori ADP-P2Y. Acestea au o afinitate aparent mai mare pentru receptorul de ADP: prasugrel, ticagrelor.

b. ***PRASUGREL***

Prasugrelul este o moleculă cu absorbție rapidă și aproape completă după ingestie orală. Este metabolizată atât într-o formă activă cât și inactivă, forma activă leagându-se ireversibil de receptorul pentru ADP de la nivelul trombocitelor, blocând ireversibil componenta P2Y12, ce previne activarea complexului receptor-GPIIb/IIIa, inhibând astfel activarea și agregarea plachetară. Metabolitul activ se formează prin hidroliză la nivel intestinal de către carboxiesteraze și oxidare la nivel intestinal și hepatic pe calea citocromului P450. Efectul dispare la 5-9 zile de la întreruperea tratamentului.

Inhibarea plachetară este dependentă de doză, în mod obișnuit administrându-se o doză de încărcare de 60 mg, ulterior o doză de întreținere de 10 mg/zi. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 7 ore. Se preconizează un efect antiplachetar mai important al Prasugrelului față de Clopidogrel, datorită unei metabolizări mai eficiente. Plimorfismul genetic la nivelul citocromului P450 ar putea explica diferențele de activitate plachetară ale celor două molecule.

Prasugrelul a fost evaluat în trialul TRITON-TIMI 38 în care au fost înrolați 13000 de pacienți cu sindrom coronarian acut supuși angiografiei și cărora s-a administrat Prasugrel sau Clopidogrel. Pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST au primit tienopiridine după angiografia coronariană, în timp ce pacienții cu SCA cu supradenivelare de segment ST au primit tienopiridine în general înaintea angiografiei. La 15 luni endpoint-ul primar (ce cuprinde decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic non-fatal, accidentul vascular cerebral non-fatal) s-a demonstrat a fi mai scăzut la pacienții care au primit Prasugrel față de cei cu Clopidogrel (9,9 față de 12,1)

c. ***TICAGRELOR***

Ticagrelorul este o moleculă din clasa tienopiridinelor ce blochează de asemenea receptorii de ADP de tipul P2Y12. Particular la această moleculă este faptul că ea blochează reversibil receptorii de ADP, respectiv activarea complexului receptor-GP IIb/III și agregarea plachetară. Mai mult, ea nu necesită activare hepatică, ceea ce dă naștere la o scădere a posibilității interacțiunilor medicamentoase.

1 The Primary and Secondary Prevention of Coronary Artery Disease- American College of Chest Physician Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), CHEST, 2008; 133:776S-814S

Eficiența antiagregării plachetare a fost investigată în trialul PLATO ce a comparat Ticagrelorul cu Clopidogrelul într-un studiu ce a cuprins 18000 de pacienți cu sindrom coronarian acut. La 12 luni end point-ul primar compozit (ce a cuprins decesul de cauză cardiovasculară, infarctul de miocard și accidentul vascular cerebral) s-a demonstrat a avea o incidență mai mică la pacienții care au primit ticagrelor (9,8 față de 11,7), fără a exista o creștere a sângerărilor majore.

INHIBITORII DE GLICOPROTEINĂ IIb/IIIa

Există trei reprezentanți ai acestei clase:

1. abciximab – este un fragment de anticorp monoclonal
2. tirofiban - este un inhibitor peptido-mimetic
3. epifibatide - este o peptidă ciclică

Aceste molecule blochează calea finală comună a agregarii plachetare prin legarea de fibrinogen și factorul von Willebrand, blocând astfel legarea trombocitelor activate.

Acești agenți își au utilitatea în special în cadrul sindroamelor coronariene acute (NSTEMI sau STEMI), rezultatele variind în funcție de utilizarea lor în cadrul unei strategii terapeutice conservative sau invazive (vezi și cap. III și IV)

Indicații:

1. la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST toți cei trei reprezentanți ai clasei au fost testati în cadrul unei terapii conservative, cu scăderea semnificativă a riscului cu 9% pentru deces și infarct de miocard la 30 de zile[1]. Această reducere a riscului a fost importantă în mai multe subgrupuri, în special la:
   a. pacienții diabetici,
   b. cei cu subdenivelare de segment ST,
   c. pacienții cu troponină pozitivă,
   d. la pacienții ce au fost supuși PCI în cursul spitalizării.

Inhibitorii de glicoproteină IIb/IIIa nu au avut efect la pacienții cu troponină negativă și la femei (de menționat că femeile cu troponină pozitivă au avut același beneficiu ca și bărbații). Utilizarea inhibitorilor de GP IIb/IIIa a fost asociată cu o creștere a hemoragiilor, însă sângerările intracraniene nu au fost în mod semnificativ mai frecvente.

2. la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST care inițial au fost tratați medicamentos, la care însă ulterior s-a practicat PCI, singurul beneficiu al inhibitorilor de GP IIb/IIIa a fost atunci când aceștia au fost menținuți în timpul PCI.
3. la pacienții diabetici cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST s-a observat o scădere semnificativă a riscului de deces la 30 de zile în contextul utilizării inhibitorilor de GP IIb/IIIa, mai ales la cei ce au fost supuși PCI.

ABCIXIMAB- se recomandă la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, supuși PCI, fiind cel mai eficient în acest context.

EPIFIBATIDE, TIROFIBAN } se recomandă în special la pacienții cu NSTE-ACS care nu beneficiază de PCI

4. la pacienții la care se decide o strategie invazivă s-a demonstrat o scădere semnificativă a riscului de deces și de reinfarctizare la 30 de zile dacă se utilizează inhibitorii de IIb/IIIa înainte și în timpul efectuării procedurii invazive, cu observația că în studiile efectuate stentarea și tienopiridinele nu au fost utilizate de rutină.

ABCIXIMAB- la pacienții cu sindrom coronarian acut ca terapie adjuvantă la PCI a dovedit o scădere semnificativă a decesului, infarctului de miocard și necesității revascularizării la 30 de zile și un beneficiu tardiv asupra mortalității (studiile CAPTURE, ISAR-REACT-2, TARGET)

1 Boersma E, Harrington RA, Moliteno DJ, White H, Throux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein Iib/iiia inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. Lancet 2002; 359:189-198.

EPIFIBATIDE- la pacienții cu sindrom coronarian acut ca terapie adjuvantă la PCI a dovedit o scădere semnificativă a decesului, infarctului de miocard și necesității revascularizării la 48 de ore, beneficiu ce s-a menținut la 30 de zile și 6 luni. (studiul ESPRIT)

TIROFIBAN- la pacienții cu sindrom coronarian acut ca terapie adjuvantă la PCI a dovedit o scădere semnificativă a riscului relativ în endpoint-ul compozit primar (de deces, infarct de miocard, necesar de revascularizare (studiile RESTORE și TENACITY)

Inhibitorii de glicoproteină IIb/IIIa şi intervenția coronariană percutană (PCI)

Două din cele trei molecule de inhibitori de GP IIb/IIa și-au dovedit utilitatea în scăderea evenimentelor ischemice la pacienții cu NSTE-ACS:

» Tirofiban
» Epifibatide

Beneficiul a fost semnificativ la anumite subgrupe de pacienți:

» Pacienții ce au prezentat valori crescute ale markerilor de necroză miocardică
» Pacienții diabetici
» Pacienții care au fost revascularizați intervențional

Astfel, cele două molecule pot fi utilizate suplimentar tratamentului antitrombotic clasic înainte de evaluarea invazivă, ele fiind menținute în timpul procedurii la pacienți atent selectați. La pacienții la care nu s-a administrat anterior PCI inhibitori de GP IIb/IIIa se recomandă administrarea acestora în laboratorul de cateterism (ISAR-REACT-2).

Inhibitorii de glicoproteină IIb/IIIa şi by-pass-ul aorto-coronarian (CABG)

După cum deja am menționat inhibarea agregarii plachetare poate determina creșterea complicatiilor hemoragice, în mod special în cadrul intervențiilor chirurgicale. S-a demonstrat faptul că pacienții ce suferă o intervenție chirurgicală pot fi în siguranță dacă se iau măsuri adecvate de asigurare a hemostazei. GP IIb/IIIa trebuiesc întrerupte în momentul chirurgiei cardiace. Epifibatide și Tirofiban au un timp de înjumătățire scurt, astfel încât funcția plachetară ar trebui să fie recuperată până la sfarșitul intervenției. Abciximab are un timp de înjumătățire mai lung astfel încât o suprimare a acestuia poate fi utilă mai timpuriu.

Dacă apar complicații sângerande se recomandă transfuzia de trombocite. Odată cu transfuzia de trombocite poate fi asociată suplimentarea de fibrinogen prin administrare de plasmă proaspată sau crioprecipitat.

Trebuie menționat că toate trialurile ce au investigat terapia cu inhibitori de GPIIb/IIIa au utilizat ca terapie adjuvanta HNF. De asemenea, enoxaparina poate fi utilizată în siguranță cu inhibitorii de GP IIb/IIIa. Studiile cu Fondaparinux au demonstrat că acesta, în asociere cu inhibitorii de GP IIb/IIIa are un risc mai mic de complicații hemoragice decât Enoxaparina.

Tripla asociere a Aspirinei cu Clopidogrelul și inhibitorii de GP IIb/IIIa nu este pe deplin definită. S-a demonstrat că asocierea Abciximab cu Aspirină și 600 mg de Clopidogrel se asociază cu rezultate mai bune decât terapia dual antiplachetară clasică la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST și care prezintă risc crescut în cursul PCI (ISAR-REACT-2).

Recomandări:	
La pacienții cu risc intermediar-înalt, în special la cei cu troponină crescută, subdenivelare de segment ST, diabetici, se recomandă utilizarea Epifibatidei sau Tirofibanului în terapia inițială, asociat agenților antiplachetari orali clasici	IIa-A
Alegerea combinației de agenți antiplachetari și anticoagulanți ar trebui făcută în funcție de riscul de evenimente ischemice și hemoragice	I-B

La pacienții cu STEMI care sunt supuși PCI primare se recomandă admi nistrarea de inhibitori de GPIIb/IIIa înainte de angiografie. Cel mai mare număr de dovezi îl are Abciximab, administrat ca bolus iv 0,25 mg/kg, urmat de 0,125 microg/kg/min (maxim 10 microg/min) timp de 12 ore. Doza recomandată de Epifibatide este de două bolusuri de 180 microg iv la 10 minute, urmate de infuzie continuă 2,0 microg/kg/min timp de 12-24 ore. Doza recomandată de Tirofiban este de 25 microg/ kg bolus iv, urmată de 0,15 microg/kg/min timp de 24 de ore.	II-B
Pacienții ce au primit inițial tratament cu Epifibatide sau Tirofiban înainte de angiografie ar trebui să primească aceeași terapie în timpul și după PCI	IIa-B
La pacienții cu risc crescut care nu au primit inițial tratament cu inhibitori de GP IIb/IIIa și la care s-a practicat PCI ar trebui să primească imediat după PCI Abciximab. Utilizarea Epifibatide sau Tirofiban în aceste condiții este mai puțin bine definită	I-A IIa-B
Inhibitorii de GP IIb/IIIa trebuie să fie asociați cu anticoagulante	I-A
Bivalirudina poate fi utilizată ca o alternativă la inhibitorii de GP IIb/IIIa în asociere cu HNF/ HGMM	IIa-B
Atunci când anatomia coronariană este cunoscută și PCI planificată a fi efectuată în primele 24 de ore de la inițierea tratamentului cu inhibitori de GP IIb/IIIa cele mai multe dovezi există pentru Abciximab	IIa-B
La pacienții cu STEMI nu se recomandă asocierea de doză standard de Abciximab și jumătate de doză de Tenecteplază sau Reteplază cu doză scăzuta de HNF, față de doza standard de Reteplază sau Tenecteplază	I-B
La pacienții cu STEMI nu se recomandă asocierea Streptokinazei cu oricare inhibitor de GP IIb/IIIa	II-B
La pacienții cu STEMI care au fost supuși PCI primare nu se recomandă administrarea fibrinoliticului, cu sau fără inhibitor de GPIIb/IIIa	I-B

REZISTENȚA LA AGENȚII PLACHETARI/INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

Rezistența la agenții antiplachetari reprezintă eșecul parțial sau total al acestor medicamente în a-și atinge scopul, și anume inhibarea funcției plachetare. În literatură s-au propus și alți termeni pentru definirea acestei rezistențe:

- responsivitate scăzută sau hiporesponsivitate la agenții antiplachetari

Această rezistență la agenții antiplachetari nu trebuie confundată cu recurența evenimentelor, în ciuda tratamentului antiplachetar, deoarece acestă recurență a evenimentelor trombotice depinde și de evolutivitatea fenomenelor aterosclerotice, care sunt multi-factorial dependente și deci nu doar plachetar-dependente.

Nu există nici un test simplu care să evalueze nivelul de inhibare al funcției plachetare, pentru nici unul din agentii antiplachetari utilizati în practică.

În plus, acțiunea agenților antiplachetari poate fi influențată de interacțiunea cu alte clase de medicamente, ce poate determina inhibarea parțială sau totală a activității medicamentelor antiplachetare. Interacțiunea cea mai frecvent suspectată și investigată este cea dintre Aspirină și alte antiinflamatoare nonsteroidiene.

Există cel puțin trei mecanisme ale rezistenței la Aspirină:

1. expresia tranzitorie a COX-2 la nivelul plachetelor nou formate
2. surse extraplachetare de tromboxan A2
3. interacțiunea cu AINS

Administrarea concomitentă a Aspirinei cu AINS, în special Ibuprofen poate interfera cu inactivarea COX-1 datorită unei acțiuni de competiție la nivelul situsului de legare al Aspirinei la nivelul canalelor COX. Această posibilă interacțiune nu a fost pusă în evidență cu inhibitorii selectivi de COX-2 sau alte antiinflamatoare cum ar fi Diclofenacul. Oricare ar fi mecanismul de interacțiune, s-a demonstrat că la pacienții cu infarct miocardic recent care primesc concomitent inhibitori selectivi de COX-2 și AINS există un risc mai mare al decesului și internărilor pentru infarct de miocard, oricare ar fi acești agenți.

Clopidogrelul, pe de altă parte, este un agent inactiv inițial, ce necesită oxidarea pe calea citocromului P450 pentru a genera un metabolit activ. Doza standard de Clopidogrel determina inhibarea a 30-50% din agregarea plachetara indusa pe calea ADP. Rezistența la Clopidogrel se traduce prin variabilitatea de inhibare a agregării plachetare a acestei molecule. S-a demonstrat că rezistența la tratamentul cu Clopidogrel are o incidență de 4-30%.

Puterea de inhibare a agregării plachetare de către Clopidogrel ar putea fi influențată de scăderea biodisponibilității moleculei, inițiată de unele medicamente ce se metabolizează tot pe calea citocromului P450, cum ar fi unele statine. Astfel, aceste medicamente ar putea scădea biodisponibilitatea metabolitului activ al clopidogrelului prin scăderea oxidării acestuia la nivel hepatic. Totuși, în practică, s-a demonstrat o asociere benefică între Clopidogrel și statine (registrul GRACE).

Pe de altă parte, metabolitul activ al clopidogrelului poate inhiba enzimatic activitatea citocromului P4502C9, ce determină o creștere a nivelurilor de AINS la nivel plasmatic, ducând la creșterea riscului de hemoragie gastro-intestinală în cazul administrării concomitente a Clopidogrelului și AINS (în special Naproxen).

Asocierea Clopidogrelului cu anticoagulantele orale nu este recomandată, această asociere putând crește riscul de sângerare. Această asociere poate deveni însă indispensabilă la pacienții purtători de valve mecanice sau la cei cu risc crescut de evenimente trombo-embolice la care tratamentul anticoagulant este indispensabil, iar Clopidogrelul este necesar. În acest caz ținta ar trebui să fie cea mai mica valoare a INR-ului cu eficacitate clinică, cu durata cea mai mică posibila a dublei asocieri. Este necesar controlul strict al tratamentului anticoagulant prin INR.

Recomandări:	
Investigarea de rutină a nivelului de inhibare a activității plachetare a pacienților tratați cu Aspirină și/sau Clopidogrel nu este recomandată	IIb-C
AINS (inhibitori selectivi de COX-2 sau AINS neselective) nu ar trebui administrate în combinație cu Aspirina și/sau Clopidogrelul	III-C
Clopidogrelul poate fi adminstrat cu statine	I-B
Tripla asociere a Aspirinei cu Clopidogrel și anticoagulante orale ar trebui administrată doar în cazul în care există indicații importante, caz în care trebuie vizat cel mai mic nivel al INR cu eficacitate terapeutică și perioada cea mai scurtă necesară a acestei asocieri	IIa-C

Întreruperea tratamenului antiagregant plachetar

La pacienții cu boală cardiacă ischemică suspendarea tratamentului antiagregant plachetar, oricare ar fi motivele, se traduce printr-o creștere a incidenței recurenței evenimentelor ischemice.

Întreruperea dublei asocieri antiplachetare la pacienții la care s-a implantat un stent crește riscul de tromboză acută de stent, ce dă naștere unui prognostic prost pe termen scurt. În plus, întreruperea agenților antiplachetari la distanță după implantarea stenturilor acoperite farmacologic expune pacientul la riscul de tromboză tardivă de stent. Totuși, întreruperea terapiei duale antiplachetare la 1 lună de la un sindrom coronarian acut la pacienții cu DES poate fi permisă în cazul în care este necesară o procedură chirurgicală.

În cazul în care terapia antiplachetară trebuie întreruptă s-a propus înlocuirea ei cu HGMM, fără însă a avea o dovadă sigură a eficacității.

Recomandări:	
Nu este recomandată întreruperea temporară a dublei terapii antiplachetare (Aspirină și Clopidogrel) în primele 12 luni după un prim episod inițial de ACS	I-C
Se recomandă întreruperea temporară a dublei terapii antiplachetare în caz de hemoragii majore amenințătoare de viață sau proceduri chirurgicale în care chiar o sângerare minoră poate avea consecințe severe (chirurgie cerebrală sau chirurgie medulară)	IIa-C
Nu se recomandă întreruperea prelungită sau permanentă a Aspirinei și/sau Clopidogrelului decât dacă există indicație clinică. Motivele ar trebui bazate pe calculul riscului recurenței evenimentelor ischemice, care depinde de riscul inițial, prezența și tipul de stent implantat, de timpul scurs până la momentul suspendării și de indexul de evenimente și/sau revascularizare	I-C

I.10.3.2 MEDICAMENTE ANTICOAGULANTE

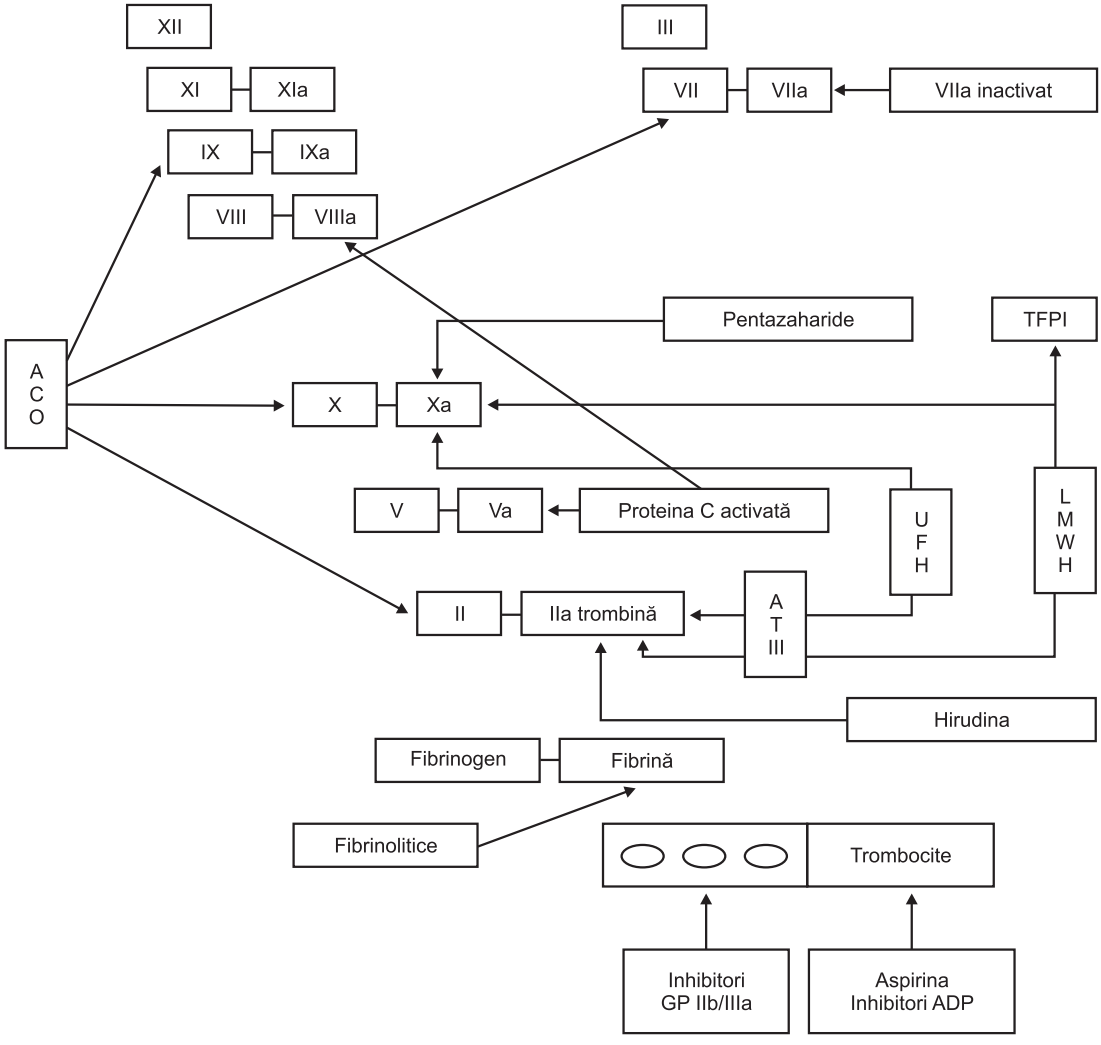
Anticoagulantele sunt molecule care acționează în diversele etape ale cascadei coagulării, împiedicând formarea cheagului.

Există mai multe categorii de molecule anticoagulante:

1. heparinele (Heparina nefracționată și heparinele cu greutate moleculară mică)
2. inhibitorii sintetici pentazaharidici de factor Xa (Fondaparinux și Idraparinux)
3. anticoagulantele orale (Warfarina, Acenocumarolul)
4. inhibitorii direcți de trombină (Argatroban, Lepirudin, Bivalirudina, Dabigatran, Ximelagatran)

Substanțele antitrombotice acționează în diversele etape ale cascadei coagulării. (▶ Figura 26):

▶ Figura 26 – Locul de acțiune al substantelor antitrombotice



HEPARINELE

Heparina este un anticoagulant indirect, o moleculă derivată de obicei din intestin de porc, care acționează prin activarea antitrombinei III, blocând astfel formarea cheagului. Heparina nefracționată crește capacitatea AT3 circulante de blocare a unor factori ai coagulării (XIIa, XIa, IXa, Xa, IIa) dintre care esențiale sunt:

» Activitatea anti-Xa
» Activitatea anti-IIa

Antitrombina III are două situsuri funcționale active: centrul reactiv Arg393-Ser394 și situsul de legare a heparinei amino-terminal. Legarea heparinei de antitrombină se face la nivelul lizinei și este mediată de o secvență pentazaharidică unică ce este distribuită în mod aleator la nivelul lanțului de Heparină.

Legarea heparinei la nivelul situsului specific Arg393-Ser394 al antitrombinei determină o modificare conformațională la nivelul antitrombinei, accelerând funcția inhibitorie a antitrombinei de 1000 pînă la 4000 de ori. Inactivarea trombinei, nu însă și a factorului Xa, necesită formarea unui complex trimolecular, în care heparina se leagă atât de antitrombină cât și de trombină. Acest complex necesită pentru formare o lungime de lanț de minim 18 zaharide, ce se întâlnește în lanțurile heparinei nefracționate și mai puțin în cazul heparinelor cu greutate moleculară mică. HGMM ce conțin un lanț de zaharide mai scurt, care însă include secvența pentazaharidică unică, pot cataliza factorul Xa prin intermediul antitrombinei. Fondaparinux-ul, cu greutate moleculară mai mică, ce conține practic doar secvența pentazaharidică specifică, nu poate forma deloc aceste complexe. Astfel, heparinele cu greutate moleculară mică și Fondaparinuxul au o activitate antitrombinică mai mică decât heparina nefracționată.

O activitate mai mutin importantă este reprezentată de legarea directă a heparinei de plachete și la concentrații mari de cofactorul II prin intermediul căruia moleculele de heparină care nu au secvența pentazaharidică de legare de antitrombina III (aproximativ 2/3 din molecule) pot totuși la concentrații mari să acționeze asupra factorului Xa. Acțiunea Heparinei este de 10 ori mai puternică asupra factorului IIa față de factorul Xa. Prin inhibarea generării de trombină și a trombinei deja formate heparina nu previne doar formarea cheagului ci și activarea plachetară indusă de trombină și factorii V, VIII și XI.

Suplimentar efecului anticoagulant heparina are și un rol de atenuare a proliferării celulelor musculare netede, inhibă formarea osteoblaștilor și activează osteoclastele promovând astfel osteoporoza.

Heparina nu traversează bariera feto-placentară, făcând-o mai sigură decât varfarina la administrarea în timpul sarcinii.

Heparina prezintă o serie de limitări în cadrul utilizării clinice. Are o fereastră terapeutică de acțiune eficientă cu risc hemoragic scăzut relativ îngustă și o variabilitate crescută a răspunsului dependentă de doză. Răspunsul anticoagulant variabil se datorează în parte diferențelor de biodisponibilitate la administrarea subcutană și a competiției în legarea de proteinele plasmatice, de proteinele secretate de plachete și de celulele endoteliale. O parte din proteinele ce leagă heparina sunt reactanți de fază acută, ce reduc eficiența acțiunii heparinei la bolnavii tarați. Răspunsul variabil la tratamentul cu heparină nefracționată a fost demonstrat în studiul EXTRACT TIMI 25 în care 6055 pacienți cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST au primit heparină nefracționată asociată tratamentului fibrinolitic. În ciuda administrării corecte a dozelor recomandate de ghidul ACC/AHA doar 34% din pacienți au prezentat un APTT în limite terapeutice la prima determinare, 13% prezentând un APTT<1.25 V, iar 16 % prezentând un APTT>2.75 VN.

O altă limitare a acțiunii Heparinei este reprezentată de abilitatea scăzută de inactivare a legării trombinei de fibrină și a legării factorului Xa de plachetele activate în interiorul trombului (heparina nefracționată este o moleculă mare, ce nu poate pătrunde în interiorul trombului deja format). Din acest motiv există posibilitatea de creștere a trombului sub tratament cu heparină sau de reactivare a trombului la administrarea discontinuă a heparinei.

Trombocitopenia indusă de heparină este o complicație redutabilă a acestui tratament, ce poate fi fatală.

Monitorizarea tratamentului cu heparină nefracționată se face cu ajutorul aPTT sau prin determinarea heparinemiei, cu titrare corespunzătoare individuală a dozelor. Determinarea trebuie făcuta înainte de începerea tratamentului, la 4-6 ore după inițierea tratamentului și la 4-6 ore după fiecare schimbare a dozelor. Valoarea terapeutică a aPTTului se situează între 1.5 și 2.5xVN. Înainte de începerea tratamentului cu heparină este necesară luarea în calcul a imposibilității monitorizării tratamentului (ex: aPTTul poate fi prelungit la pacienții cu anticogulant lupic prezent), precum și existența unor boli ce afectează sistemul de coagulare (ex: hepatopatii severe, deficit al factorilor de coagulare).

La pacienții la care se administrează heparină este necesară monitorizarea numărului de trombocite, astfel (conform ghidului ACCP 2008):

- La pacienții ce primesc doze terapeutice, zilnic din ziua 4 în ziua 14, sau până la oprirea tratamentului.
- La pacienții care primesc doze profilactice de HNF sau HGMM, la fiecare 3-4 zile din ziua 4 în ziua 14 sau până la oprirea tratamentului

» La pacienții care au primit tratament cu heparină în ultimele 100 de zile şi la care se începe administrarea de heparină nefracționată sau heparină cu greutate moleculară mică este necesară evaluarea numărului de trombocite înainte de începerea tratamentului şi la 24 de ore de la începerea tratamentului

» La pacienții cu patologie medicală care primesc heparină doar pentru prevenția trombozei de cateter intravascular nu este necesară monitorizarea numărului de trombocite.

Rezistența la heparină este un fenomen ce se referă la necesitatea administrării de doze crescute de medicament în vederea atingerii unui aPTT în limite terapeutice (frecvent > 35000 UI/24 de ore). Cauzele acestui fenomen includ creșterea clearace-ului heparinei, creșterea nivelului de proteine ce leagă heparina (de exemplu unii reactanții de fază acută), creșterea nivelului de fibrinogen și de factor VIII, anumite medicamente sau deficitul de antitrombină. În cazul prezenței de rezistență la administrarea heparinei se recomandă monitorizarea tratamentului prin determinarea nivelului de anti-Xa.

Administrarea heparinei se face de obicei cu un bolus inițial de 5000 ui, urmat de infuzie continuă, în doză de 1000 UI/oră. Complicația cea mai frecvent întâlnită la administrarea heparinei este sângerarea. Alte complicații ale acestui tratament sunt reprezentate de: necroza cutanată, osteoporoza.

Indicațiile tratamentului cu heparină nefracționată în sindromul coronarian acut cu supradenivelare de segment ST
• La pacienții cu sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST, se recomandă terapie antitrombinică în asociere cu aspirină și alte medicamente antiplachetare (IA), inclusiv la pacienții care primesc terapie fibrinolitică, sunt supuși PCI primară, sau la pacienții care nu beneficiază de terapie de reperfuzie.
• La pacienții care primesc Streptokinază, se indică administrarea intravenoasă de heparină nefracționată (5000 UI bolus urmate de 1000 UI/oră la pacienții peste 80 kg și 800 UI/oră la pacienții sub 80kg), cu un APTT țintă de 50-75 sec, sau heparină nefracționată subcutan 12500 UI la 12 ore, timp de 48 de ore.
• La pacienții care primesc alteplază, tenecteplază sau reteplază pentru fibrinoliză în infarctul acut de miocard se recomandă administrarea de heparină în doze ajustate greutății corporale (60 UI/kg bolus, maxim 4000 UI, urmat de 12 U/kg/oră, maxim 1000 UI/ora), ajustat pentru a menține APTTul între 50 și 70 s pentru 48 de ore. (1B).
• La pacienții care sunt supuși PCI primare pentru infarct acut de miocard cu supradenivelare de segment Stse recomandă administrarea intravenoasă de heparină nefracționată (1C). Doza recomandată periprocedurală la pacienții ce primesc inhibitori de glicoproteină IIb/IIIa este de 50 – 70 UI/kg (ACT>200s); la pacienții care nu primesc inhibitori de GP IIb/IIIa doza recomandată periprocedural este de 60-100 U/kg (ACT= 250-350s).

HEPARINELE CU GREUTATE MOLECULARĂ MICĂ

Heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM) sunt derivate ale heparinei nefracționate obținute prin depolimerizare chimică sau enzimatică. Greutatea moleculară este de aproximativ 4000-5000 Da, cuprinzând aproximativ 15 unități de zaharide (față de heparina nefracționată care are aproximativ 45 de zaharide în moleculă).

HGMM au o activitate inhibitorie mai mare asupra factorului Xa față de trombină, deoarece având o lungime de lanț mai mică moleculele de HGMM nu pot lega simultan antitrombina și trombina, însă pot lega antitrombina, iar această legătură este suficientă pentru inhibarea factorului Xa. HGMM se leagă într-o măsură mai mică de celule și proteinele plasmatice față de heparina nefracționată. Astfel, HGMM au proprietăți farmacocinetice și farmacodinamice mai predictibile, un timp de înjumătățire mai mare decât heparina nefracționată și au un risc mai scăzut de efecte adverse. HGMM pot fi administrate o dată sau de două ori pe zi, prin injectări subcutanate în doze fixe, fără a fi necesară monitorizarea. Dacă totuși se dorește monitorizarea tratamentului (în special la femeile gravide), această monitorizare poate fi făcută prin determinarea nivelului de anticorpi antiXa. Trebuie precizat faptul că nu există metodă de reversibilitate a efectului anticoagulant al HGMM.

Indicațiile tratamentului cu heparină cu greutate moleculară mica în sindromul coronarian acut cu supradenivelare de segment ST
• La pacienții cu STEMI ce primesc terapie fibrinolitică și care prezintă funcție renală conservată (>2.5 mg/dl sau 220 mmoli/L creatinina la bărbați și >2.0 g/dl sau 175 mmoli/L creatinina la femei) se recomandă utilizarea Enoxaparinei timp de 8 zile (2A). Doza recomandată de enoxaparină la persoanele mai tinere de 75 ani este de 30 mg bolus iv urmat de 1 mg/kg sc la 12 ore (maxim 100 mg pentru primele două doze SC); pentru vârstele mai mari sau egale de 75 ani nu se administrează bolus iv, iar doza sc este de 0,75 mg/kg la 12 ore (maxim 75 de mg pentru primele două doze).

FONDAPARINUX

Fondaparinuxul este o pentazaharidă sintetică ce catalizează inhibarea factorului Xa, dar nu și a trombinei, într-un mod antitrombin-dependent, această moleculă legându-se doar de antitrombină. Activitatea specifică anti factor Xa este mai mare decât cea a HGMM.

Molecula de Fondaparinux se leagă de antitrombină și produce o modificare conformațională la nivelul situsului activ ce determină interacțiunea cu factorul Xa, prin formarea unei legături covalente cu acesta. Deoarece este o moleculă prea mică pentru a lega în același timp antitrombina și trombina, fondaparinuxul nu împiedică inhibarea trombinei prin antitrombină.

Datorită modului său de acțiune nu determină trombocitopenie sau osteoporoză. Prezintă o biodisponibilitate foarte bună la administrarea subcutană, are un timp de înjumătățire mai mare decât HGMM și se administrează în injectare subcutană zilnică în doze fixe, fără a fi necesară monitorizarea. Se excretă prin urină, astfel încât este contraindicat la pacienții cu Clearence mai mic de 30 ml/min. Deoarece nu se poate lega de sulfatul de protamină, acțiunea anticoagulantă a fondaparinuxului nu poate fi antagonizată.

Indicațiile tratamentului cu fondaparinux în sindromul coronarian acut cu supradenivelare de segment ST
• La pacienții cu STEMI și care nu primesc terapie de reperfuzie se recomandă fondaparinux (1A). Doza recomandată de Fondaparinux este de 2,5 mg iv pentru prima doză, ulterior doza se administrează SC timp de 9 zile.
• La pacienții cu STEMI ce primesc terapie fibrinolitică și care nu sunt considerați a avea o indicație de anticoagulare se recomandă Fondaparinux, 2,5 mg iv pentru prima doză, ulterior doza se administrează SC timp de 9 zile. (1B)
• La pacienții cu STEMI ce primesc terapie fibrinolitică și care sunt considerați a avea o indicație pentru anticoagulare Fondaparinux poate fi utilizat ca alternativă pentru HNF (2,5 mg iv pentru prima doză, ulterior doza se administrează SC timp de 9 zile) (2B)
• La pacienții cu STEMI ce sunt supuși PCI primare nu se recomandă utilizarea Fondaparinux (1A).

INHIBITORII DIRECȚI DE TROMBINĂ

În contrast cu anticoagulantele indirecte ce necesită un cofactor plasmatic pentru a-și exercita acțiunea, inhibitorii direcți de trombină au o activitate intrinsecă datorită legării directe de trombină, blocând astfel activitatea sa.

Există trei inhibitori direcți de trombină cu administrare perenterală utilizați în practică, ce pot fi administrați în principiu ca alternativă la tratamentul cu heparină:

- Hirudina
- Bivalirudina
- Argatroban
- Dabigatran
- Ximelagatran

Hirudina

Hirudina a fost pentru prima dată izolată din glandele salivare ale lipitorilor. Actual există forme recombinate. Față de forma nativă acestea prezintă un rest de Tyr în poziția 63 care nu este sulfatat.

Există două forme recombinate ale Hirudinei: Lepirudina și Desirudina ce diferă în mod nesemnificativ la nivelul capătului N-terminal. Ambele molecule inhibă trombină în două moduri. În timp ce domeniul globular situat la nivelul capătului N-terminal interacționează cu situsul activ al trombinei, capătul carboxi-terminal anionic se leagă de situsul extern al trombinei. Ambele hirudine formează complexe ireversibile cu trombina.

Hirudinele se elimină la nivel renal, astfel încât medicamentele se acumulează la pacienții cu insuficență renală.

La 40% dintre pacienții tratați cu Lepirudină se dezvoltă anticorpi împotriva mole culei. Deși, de obicei, dezvoltarea anticorpilor nu are impact clinic, ei pot prelungi timpul de înjumătățire al hirudinei, determinând acumularea medicamentului în plasmă.

Bivalirudina

Este un polipeptid sintetic ce 20 de aminoacizi, fiind un analog al hirudinei. Secvența amino-terminală D-Phe-Pro-Arg-Pro, care se leagă de situsul activ al trombinei, se conectează în același timp prin patru resturi de Gly de capătul carboxi-terminal al unei dodecapeptide ce interacționează cu situsul extern al trombinei. Se formează astfel un complex stochiometric cu trombina.

Bivalirudina are un timp de înjumătățire de 25 de minute după injectarea intravenoasă, și doar 20 % se excretă prin rinichi. Bivalirudina este utilizată la pacienții care sunt supuși PCI, la pacienții cu tombocitopenie indusă de heparină și la pacienșii supuși by-pass-ului cardio-pulmonar. Doza obișnuită este de 0,7 mg/kg în bolus urmată de infuzie continuă în doză de 1,75 mg/kg/oră.

Indicațiile tratamentului cu bivalirudină în sindromul coronarian acut cu supradenivelare de segment ST
• La pacienții cu STEMI tratați cu streptokinază nu se indică administrarea de Bivalirudină ca alternativă la heparina nefracționată

Argatroban

Argatrobanul este o moleculă aprobată pentru tratamentul anticoagulant necesar în timpul procedurilor percutane invazive, atunci când heparina este contraindicată. Se administrează sub formă de infuzie intravenoasă în doză de 2 microg/kg/oră, iar doza este ajustată pentru menținerea unui APTT între 1,5 și 2,5.

Dabigatran

Este o moleculă nouă cu activitate anticoagulantă ce acționează prin inhibarea directă și specifică a trombinei, inhibând atât trombina liberă cât și cea legată de fibrină din interiorul cheagului. Legarea de trombină este un efect specific, dar reversibil. Coagularea este inhibată prin contracararea efectelor mediate de trombină, incluzând clivarea fibrinogenului în monomeri de fibrină, activarea factorilor V, VIII, XI și XIII și inhibarea agregării plachetare indusă de trombină.

Spre deosebire de antitrombinicele directe prezentate anterior, Dabibgatranul se administrează oral, în doză de 110 mg-220 mg/zi. Se absoarbe rapid în sânge și se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 34-35%. Se metabolizează în plasmă prin hidroliză și hepatic cu ajutorul esterazelor, dând naștere la forma activă. Are un timp de înjumătățire de 11 ore (14-17 ore la vârstnici), ceea ce permite o singură administrare pe zi. Excreția se face predominant la nivel renal (85%).

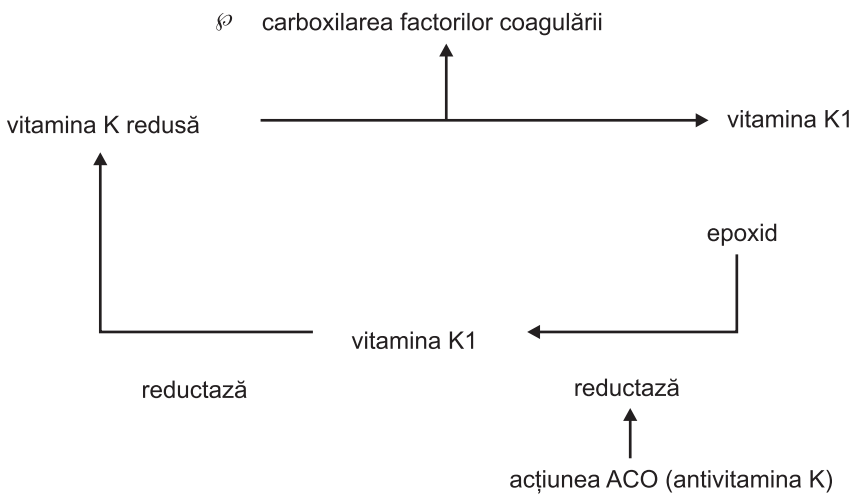
Indicațiile tratamentului antitrombotic la pacinții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST
• La toți pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST se recomandă anticoagulare cu HNF sau HGMM sau Bivalirudină sau Fondaparinux (I-A) o Se recomandă adaptarea dozelor de HNF în funcție de greutate cu menținerea unui APTT între 50 și 70 s (I-B) o Nu se recomandă monitorizarea de rutină a efectului anticoagulant pentru HGMM (I-C). Se recomandă o atenție specială pacienților cu insuficiență renală

- Pentru pacienții cu NSTEMI supuși tratamentului invaziv (cateretrizare diagnostică urmată de revascularizare anatomică)se recomandă:
  - o Administrarea cu preferință a HNF (cu inhibitor de GP IIb/IIIa) față de HGMM sau Fondaparinux (I-B)
  - o Se recomandă utilizarea preferențială a Bivalirudinei față de HNF în asociere cu tienopiridine, ca strategie antitrombotică inițială la pacienții cu risc moderat-mare și care au indicație de angiografie coronariană rapidă (sub 6 ore) (II-B)
- La pacienții cu NSTEMI la care se aplică o strategie conservatoare sau are loc o întârziere a strategiei invazive se recomandă:
  - o Utilizarea preferențială a Fondaparinux față de Enoxaparină (I-A). La pacienții tratați anterior cu Fondaparinux și care sunt supuși PCI se recomandă bolusuri adiționale de HNF intravenos administrate în timpul procedurii (50-60 U/kg) precum și doze suplimentare de Fondaparinux (2.5 mg dacă pacientul primește și inhibitor de GP IIb/IIIa sau 5 mg dacă nu primește inhibitor de GP IIb/IIIa) (I-B). Suplimentar, cardiologul intervenționist intraprocedural trebuie să spele în mod regulat cateterul cu HNF.
  - o Se recomandă cu preferință HGMM față de HNF (I-B). Se recomandă continuarea HGMM în timpul PCI la pacienții cu NSTE-ACS atunci când HGMM au fost alese ca tratament anticoagulant inițial. (I-B)Dacă ultima doză de Enoxaparină a fost administrată ≤ 8 ore anterior PCI, nu se recomandă suplimentarea dozei de anticoagulant (I-B). Dacă ultima doză a fost administrată ăntre 8 și 12 ore anterior PCI se recomandă o doză suplimentară de 0.3 mg/kg bolus iv ăn momentul PCI (I-B)
- La pacienții cu NSTE-ACS cu risc scăzut-moderat ce sunt supuși PCI se recomandă asocierea Bivalirudinei cu inhibitori de GP IIb/IIIa sau a HNF cu inhibitori de GP IIb/IIIa

ANTICOAGULANTELE ORALE

Anticoagulantele orale inhibă decarboxilarea proteinelor coagulante K dependente (factorii II, VII, IX și X). Inhibiția trasnsformării hepatice a vitaminei K duce la imposibilitatea activării factorilor coagulării. Tratamentul cu anticoagulante orale determină producția hepatică a unor proteine parțial carboxilate și decarboxilate, cu activitate coagulantă redusă. Carboxilarea este necesară pentru o modificare conformațională calciu-dependentă la nivelul proteinelor implicate în coagulare, ce determină legarea cofactorilor la nivelul suprafeței fosfolipidelor. Anticoagulantele orale inhibă carboxilarea proteinelor C, S și Z, ele prezentând ăn același timp un ppotențial efect procoagulant. De obicei însă, efectele anticoagulante sunt cele dominante.

▶ Figura 27 – Metabolismul vitaminei K



Anticoagulantele orale interferă și cu carboxilarea proteinelor sintetizate la nivelul osului. Acest efect contribuie la apariția anomaliilor osoase fetale, atunci când femeile gravide sunt tratate cu ACO în timpul sarcinii.

Warfarina este cel mai frecvent anticoagulant oral utilizat în practică. Este un amestec racemic a doi izomeri activi. Warfarina este hidrosolubilă, se absoarbe rapid la nivelul tractului intestinal, are o biodisponibilitate mare și atinge concentrația maximă în sânge la 90 de minute de la administrare. Relația între doza de Warfarină administrată și efectul anticoagulant este dependentă de factori genetici și de mediu, ce pot influența absorbția Warfarinei, farmacocinetica și farmacodinamia ei.

Asemeni Warfarinei, Acenocumarolul se găsește sub forma unui amestec de izomeri, cu potență anticoagulantă diferită.

Eficiența anticoagulantelor orale este monitorizată prin determinarea timpului de protrombina-PT. PTul corespunde cu scăderea a trei din cei patru factori procoagulanți dependenți de vitamina K: factorul II, VII și X. În funcție de timpul de înjumătățire al acestor factori Ptul exprimă în primele zile de tratament o scădere predominantă a factorului VII, ulterior scăderea factorului X și II. Monitorizarea tratamentului anticoagulant oral prin determinarea PT nu este standardizată. Actual se utilizează un model de calibrare standardizat care raportează PTul pacientului la o valoare medie normală, sub forma INRului. Limitele terapeutice ale INRului variază în funcție de gradul de anticoagulare dorit, adaptat bolii de bază. În general limitele se situează între 2 și 3.

Efectul advers principal al tratamentului anticoagulant este reprezentat de sângerări, incidența acestora fiind dependentă de doză.

Dacă se dorește o anticoagulare rapidă se indică asocierea anticoagulantelor orale cu heparină nefracționată sau heparină cu greutate moleculară mică, până în momentul ăn care se obține un INR în limite terapeutice timp de minim 2 zile, pentru a permite o reducere suplimentară a activității factorilor X și II.

Anticoagulantele orale în boala coronariană acută nu prezintă utilitate datorită întârzierii între momentul debutului tratamentului și momentul obținerii unei acțiuni anticoagulante eficace. În principiu, ele se adminitrează doar dacă pacientul prezintă o indicație de anticoagulare pe termen lung (FiA, tromb intracavitar, tromboembolism în antecedente, etc). Managementul tratamentului anticoagulant oral în boala cardiacă ischemică a fost deja discutat odată cu indicațiile tratamentului antiagregant.

I.10.4 TRATAMENTUL INTERVENȚIONAL

Angioplastia coronariană percutanată (PTCA) sau intervenția coronariană percutanată (PCI) reprezintă un progres remarcabil în tratamentul bolii coronariene. Metoda a intrat în practică progresiv în ultimele trei decenii ca alternativă la revascularizarea prin by-pass aortocoronarian (CABG).

Prima angioplastie coronariană a fost realizată de Andreas Gruentzig la Zurich pe 16 septembrie 1977 pe artera interventriculară anterioară (1). Zece ani mai târziu s-a realizat prima implantare de stent coronar la om de către Sigwart și Puel cu scopul de a împiedica reculul elastic al vasului și de a trata disecția reziduală după angioplastia cu balon (2). În prezent implantarea de stent este acceptată ca indicație de clasă IA în ghidurile de PCI, datorită eficienței de prevenire a complicațiilor ischemice acute după angioplastie și a restenozei (3). Etapa cea mai recentă în evoluția angioplastiei coronare o constituie utilizarea stenturilor active farmacologic (DES) ce conțin adsorbite pe un polimer aplicat pe suprafața metalică medicamente citostatice sau citotoxice, care împiedică proliferarea neointimală; incidența restenozei se reduce de la 20-30% la 6 luni cu stenturi simple până la 3-5%.

În prezent peste 35% din pacienții coronarografiați sunt tratați cu angioplastie, procent care îl depășește generos pe cel al pacienților revascularizați chirurgical.

Indicații

Decizia de revascularizare prin PCI se ia ținând cont de câteva aspecte:

1. indicația clinică în raport cu tipul de sindrom ischemic (necesară în sindroamele coronariene acute, discutabilă în angina stabilă);
2. caracterele stenozei sugerează că dilatația se poate efectua cu succes, în siguranță pentru pacient;
3. estimarea raportului beneficiu – risc pe termen lung între tratamentul medicamentos, PCI şi CABG privind leziunile de dilatat şi caracteristicele clinice ale pacientului

Una dintre erorile cardiologului intervenționist este să privească exclusiv imaginea angiografică fără să privească pacientul, eroare cuprinsă în butada "reflexului oculostenotic" (dilatarea oricărei stenoze coronare indiferent de beneficiul așteptat și de riscul procedurii).

În **angina stabilă** PCI nu este superioară tratamentului medicamentos pentru ameliorarea supraviețuirii și a riscului de infarct miocardic (4,5); afirmația este valabilă și pentru pacienții cu diabet zaharat (6).

1. Pacientul cu **boală coronariană monovasculară** este candidatul ideal pentru PCI, categorie la care intervenția nu îmbunătățeşte supraviețuirea ci ameliorează angina, scade necesarul de medicamente şi creşte calitatea vieții (7). Leziunile ostiale ale IVA sau Cx au rată mare de restenoză după PCI cu stent simplu și sunt încă privite ca leziuni chirurgicale; disponibilitatea DES, care au redus marcat incidența restenozei, modifică balanța în favoarea PCI.
2. În **ocluzia coronariană cronică** PCI se efectuează dacă miocardul irigat de vasul închis este viabil, la un pacient cu ischemie inductibilă sau disfuncție sistolică; viabilitatea se poate bănui prin evidențierea vaselor colaterale care permit vizualizarea vasului distal. Ocluzia cronică este în prezent unul dintre motivele de îndrumare a pacientului la chirurg.
3. Înainte de utilizarea largă a stenturilor active farmacologic pacientul cu **boală multivasculară** era considerat candidat chirurgical, mai ales când avea concomitent diabet şi fracție de ejecție mai mică de 40%. Stenturile active farmacologic pot fi utilizate pentru revascularizarea completă la pacienții multivasculari cu diabet; riscurile procedurale reduse la pacientul cu disfuncție sistolică a VS fac de asemenea necesară PCI. Dovezile certe de avantaj al PCI cu stenturi farmacologice active față de revascularizarea chirurgicală nu sunt încă disponibile.
4. **Stenoza de bifurcație a TC neprotejat** deşi poate fi abordată intervențional rămâne în prezent în grija chirurgului datorită ratei mari de restenoză şi a rezultatelor incerte în timp cu stenturi farmacologic active (3,8). Stenoza ostială şi cea de "shaft" a TC se pot aborda în siguranță cu PCI de către operatori experimentați.
5. **Grafturile venoase** se pot trata cu implantare de stent sub protecție antiembolică cu dispozitive dedicate, deoarece grafturile stenotice sunt deosebit de bogate în țesut atero-trombotic care embolizează frecvent. Peste 40% din grafturile venoase sunt închise la 10 ani de la by-pass. **Grafturile arteriale** de tipul mamarei interne sunt mult mai rezistente în timp cu rate de patență care depăşesc 90% la 10 ani. Uneori se dezvoltă stenoze la anastomoza distală pe IVA, ce se pot dilata cu implantare de stent.

Pacienții cu **sindroame ischemice acute** de tipul anginei instabile, a infarctului non-Q sau a **IMA cu supradenivelare de segment ST reprezintă însă grupul pacienților care beneficiază cel mai mult de revascularizarea miocardică prin PCI**. Angioplastia primară în IMA trebuie efectuată în primele 12 ore de la debutul durerii sau în primele 36 ore la pacienții cu şoc cardiogen sau insuficiență cardiacă severă post IM. Pacienții cu contraindicații pentru tromboliză reprezintă o altă categorie cu beneficiu major de pe urma PCI. Condiția esențială este aceea a disponibilului de materiale şi a echipei care trebuie să aibă experiență suficientă (operator cu cel puțin 75 PCI pe an şi laborator cu peste 33 PCI primare anual) (9). În ghidurile actuale de tratament prin PCI aceasta se poate efectua pe leziunea responsabilă de IM și în primele 36-48h de la tromboliza eficace (3,10).

Tehnica angioplastiei coronare

Înainte de a coronarografia un pacient ce se presupune că va beneficia de angioplastie se administrează aspirină şi clopidogrel pentru 3 -5 zile anterior concomitent cu o statină. Administrarea asociată scade riscul de complicații ischemice periprocedurale. Dacă încărcarea cu clopidogrel se face în momentul angioplastiei se administrează 300 mg PO pe masa de angiografie; pacienții cu sindroame coronariene acute primesc o doza de încărcare de 600 mg PO. Înainte de a începe procedura se administrează heparină nefracționată 70–100 U/kgc IV pentru a obține un ACT între 300 – 350 sec pe toată durata intervenției sau enoxaparină 0,5–0,75 mg/kg IV.

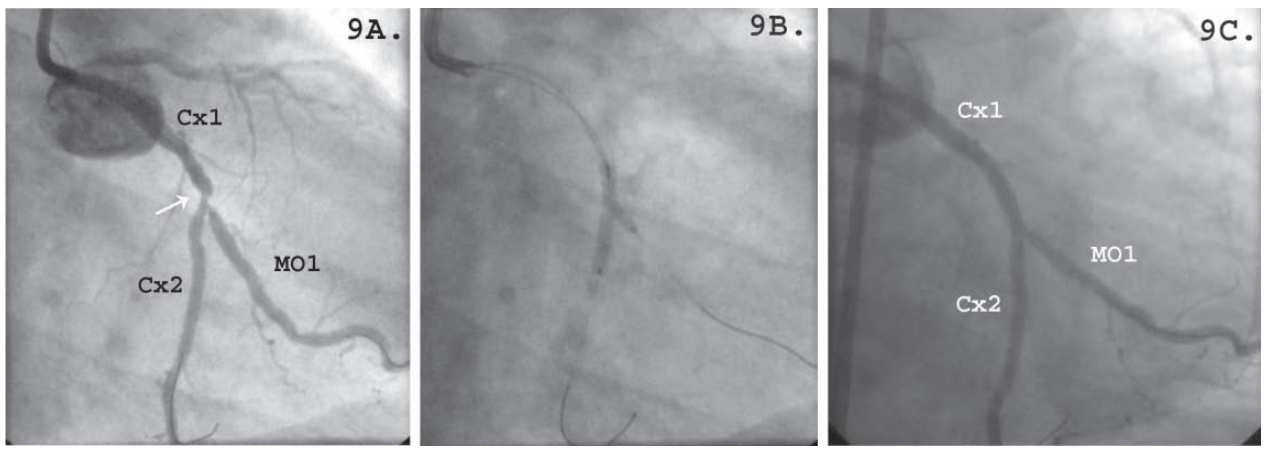
Desfășurarea unei proceduri simple de angioplastie este următoarea (▶ Figura 28 A, B, C):

1. ostiul coronar este angajat cu un cateter ghid. Se efectuează cel puțin două proiecții angiografice diagnostice în incidențe ortogonale care servesc de referință şi pentru alegerea proiecției de lucru.
2. leziunea stenozantă este depăşită cu un ghid metalic care este plasat în distalitatea vasului de tratat
3. pe ghidul metalic se avansează coaxial un balon de angioplastie, uşor mai lung decât leziunea de dilatat, cu diametrul asemănător cu al vasului. Balonul se plasează la nivelul leziunii şi se umflă pentru a predilata

stenoza. Predilatația nu este necesară în cazul stenozelor moderate la nivelul cărora stentul poate fi implantat direct, ceea ce permite economia de contrast, scurtarea duratei procedurii şi reducerea iradierii.

4. după extragerea balonului pe ghidul metalic se avansează până la nivelul leziunii predilatate un stent coronar premontat pe o sondă cu balon. Dimensiunile stentului se aleg prin inspecție vizuală de către operatorul principal; endoproteza trebuie să aibă un diametru uşor supradimensionat față de dimensiunea vasului (în raport de 1,1/1) şi să acopere longitudinal toată placa aterosclerotică. Implantarea stentului se face la presiuni mai mari de 14 atmosfere pentru 15-30 sec.
5. procedura se încheie prin filmarea segmentului de vas în proiecțiile angiografice de bază.
6. pacientul este scos din sala de angiografie, se măsoară ACT şi dacă acesta este în jur de 200 sec teaca femurală se poate scoate în laboratorul de cateterism urmată de hemostaza manuală şi pansament compresiv. Pacientul se transportă pe secție sau în unitatea de supraveghere a coronarienilor în cazul în care indicația de revascularizare a fost pentru un sindrom coronarian acut. Administrarea asocierii de aspirină cu clopidogrel este obligatorie; heparinoterapia post procedurală sau anticoagularea orală cresc major riscurile hemoragice fără beneficiul reducerii recurențelor ischemice.

▶ Figura 28 – Procedură de angioplastie coronariană în bifurcația Cx medii cu primul diagonal. Figura 28A: aspectul angiografic inițial al vasului în care atât în ramul principal cât şi în MO1 au fost trecute două ghiduri metalice de 0.014". Figura 28B: după implantarea precedentă a unui stent în ramul Cx, peste originea ramului MO1, se realizează o inflație simultană a două baloane ("kissing balloons") în interiorul stentului pentru a deschide ostiul ramului lateral. Rezultatul angiografic final fără stenoză reziduală pe nici unul dintre vasele dilatate este demonstrat în figura 28C.



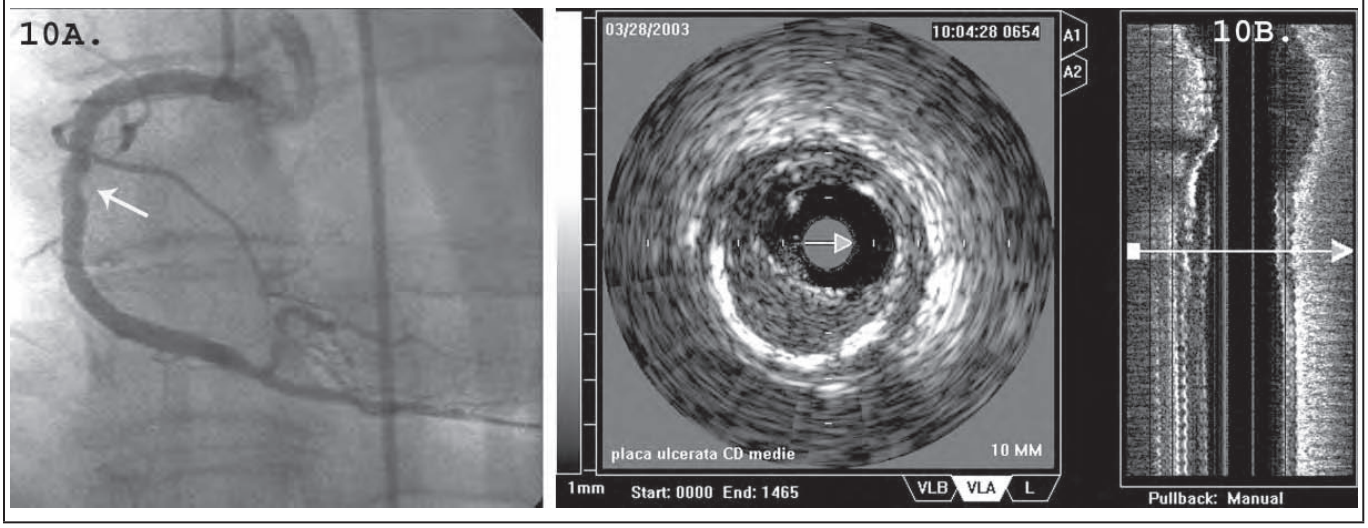
Dispozitive și proceduri conexe

Evaluarea anatomică și funcțională a unei plăci aterosclerotice este necesară în cazul stenozelor angiografic moderate, cuprinse între 50 și 70%, mai ales în cazul pacienților simptomatici cu dovezi neinvazive de ischemie. Acest tip de placă se poate explora anatomic prin **ecografie intracoronară** (▶ Figura 29 A, B) prin care se determină precis severitatea stenozei coronare în raport cu segmentul proximal de referință. Datele de semnificație fiziologică a plăcii se obțin prin **determinarea rezervei coronare de flux** ce poate fi evaluată prin Doppler intracoronar sau prin măsurarea presiunii intracoronare după administrarea de vasodilatator (adenozină IV sau intracoronar). Reducerea rezervei coronare de flux sub 0,75 necesită intervenția prin angioplastie chiar şi pe stenoze angiografic necritice.

Dilatarea şi implantarea de stent sunt uneori imposibile datorită calcificărilor coronare severe. În acest caz este necesară ablația plăcii calcificate prin procedura de **rotablație** (aterectomie rotațională) prin care o sondă cu suprafața abrazivă de diamant este avansată prin stenoză la viteze de rotație mari (cca 150.000/min) pulverizând placa. Ulterior leziunea se dilată cu balon și se stentează.

Plăcile aterosclerotice excentrice pe vase mari în segmente proximale pot necesita o altă metodă de ablație denumită **aterectomie direcțională**. Placa aterosclerotică este "răzuită" cu un aterotom dispus pe un cateter special.

▶ Figura 29 – Coronarografia dreaptă în incidență anteroposterioară care arată neregularități parietale minime în segmentul mediu al vasului la o pacientă care a avut recent un sindrom coronarian acut (figura 29A). La ecografie intravasculară se descoperă însă o placă aterosclerotică excentrică cu caractere de instabilitate, cu capișon fibros subțire, miez lipidic abundent și calcificări intraplacă (figura 29B). Sediul fotogramei de ecografie intravasculară este figurat pe imaginea angiografică cu o săgeată albă în figura 2B



Datorită prezenței trombului la nivelul vasului afectat în sindroamele coronariene acute au fost dezvoltate numeroase **dispozitive de protecție distală** activă (prin aspirație) sau pasivă (prin filtrare) sau de **ablație a trombusului** prin ultrasunet, laser sau triturare. Deși și-au dovedit utilitatea pentru PCI pe grafturi venoase sau în teritoriul carotidian, aceste dispozitive nu sunt foarte eficace pe vasele coronare native, iar beneficiul relativ se obține în IMA pe vase mari cu conținut trombotic bogat.

În condiții experimentale sunt disponibile pentru uz uman diverse dispozitive de aprecierea instabilității plăcii aterosclerotice atât morfologic (**tomografie de coerență optică, angioscopie, rezonanță magnetică nucleară intracoronară**), cât și funcțional (**termografie intracoronară**).

Complicațiile angioplastiei

Incidentele ce pot apare în timpul PCI se împart în șase categorii mari ce se suprapun peste cele ale coronarografiei: complicații la sediul de acces arterial, infarct miocardic acut, by-pass aortocoronarian de urgență, accident vascular cerebral, nefropatia de contrast și deces. Riscul global de deces sau intervenție chirurgicală de urgență este de cca 1%, de 10 ori mai mare decât al coronarografiei simple. Complicațiile cele mai redutabile ale angioplastiei sunt următoarele:

1. **infarctul miocardic acut** se poate produce prin tromboză acută sau prin embolizarea distală cu material aterotrombotic din placa tratată. Severitatea IMA variază de la creşteri asimptomatice ale enzimelor miocardice (10-30% din cazuri), până la durerea ischemică asociată cu supradenivelare de segment ST la cca 1% din pacienți. Tromboza coronariană subacută apare cel mai frecvent în primele 48h de la procedură, incidența ei reducându-se marcat după primele 5 zile. Se datoreşte disecțiilor coronare neacoperite cu stent, expansionării incomplete a stentului şi a administrării incorecte de antiagregante (aspirină şi tienopiridine).
2. **fenomenul de "no reflow"** se datoreşte embolizării microcirculației coronare cu tromb sau cu componentele plăcii de aterom dilacerate prin umflarea sondei cu balon. Fenomenul apare mai ales pe leziuni bogat trombotice în cursul angioplastiei primare sau a angioplastiei pe by-pass-urile venoase. Embolizarea distală duce la necroză miocardică şi la reducerea beneficiului angioplastiei. Utilizarea dispozitivelor de protecție antiembolică sau a tromboaspirației sunt benefice mai ales în cazul PCI pe grafturile venoase.
3. **complicațiile hemoragice** sunt determinate de excesul de medicație anticoagulantă asociată cu antiagregante plachetare agresive (ex. inhibitori de glicoproteină IIb/IIIa). Sângerările cele mai frecvente apar la sediul accesului arterial. Doza totală de heparină nefracționată nu trebuie să depăşească 70-100 U/kgc pentru a obține un ACT cuprins între 275 şi 300 sec. Când ACT este mai mare de 300-350 sec în timpul procedurii

sau când aPTT este mai mare de 90 sec după PCI complicațiile hemoragice sunt frecvente. Riscul hemoragic este redus în timpul PCI prin utilizarea bivalirudinei ca alternativă la heparina nefracționată.

4. **nefropatia de contrast** depinde în principal de cantitatea totală de mediu de contrast administrată. Procedurile de revascularizare prelungite pe mai multe vase la pacienți cu disfuncție renală preexistentă predispun la apariția acestei complicații.
5. **ruptura sau perforația coronariană** se produce prin dilatația cu baloane supradimensionate sau după aterectomie rotațională sau direcțională. Poate duce la şoc prin tamponadă cardiacă şi necesită fie decomprimare pericardică de urgență. Perforația propriu-zisă poate fi tratată prin implantarea de stent-grafturi care refac integritatea peretelui coronar.
6. o complicație rară a PCI este **disecția aortei ascendente,** care se produce prin manipularea agresivă a cateterului ghid rigid sau prin angioplastia leziunilor ostiale calcificate. Tratamentul este chirurgical (by-pass aorto-coronarian pe lângă tratamentul disecției aortice).

Clasificarea leziunilor coronare în funcție de potențialul de complicații ce pot surveni în timpul procedurii de angioplastie sunt prezentate în Tabelul 20.

Tabelul 20 **Clasificarea AHA / ACC a stenozelor coronariene după aspectul angiografic și riscul de complicații în timpul PCI**

Leziuni de tip A	Leziuni de tip B	Leziuni de tip C
- risc redus -	- risc mediu -	- risc mare -
Leziuni discrete (< 10 mm)	Leziuni tubulare (10-20 mm)	Leziuni difuze (> 20 mm)
Leziuni concentrice	Leziuni excentrice	Tortuozitate marcată a segmentului proximal
Leziuni uşor accesibile	Tortuozitate proximală moderată	Segmente angulate > 90°
Segment de vas neangulat (< 45°)	Segment angulat moderat (45-90°)	Ocluzia cronică totală > 3 luni cu prezența colateralelor
Contur neted	Contur neregulat	Imposibilitatea protecției ramurilor colaterale mari
Calcificări minime sau absente	Calcificare moderată sau severă	Grafturi venoase degenerate cu conținut friabil
Leziuni ne-ocluzive	Ocluzie completă < 3 luni	
Leziuni ne-ostiale	Leziune ostială	
Fără interesarea unui ram colateral	Leziune de bifurcație necesitând două ghiduri metalice	
Lipsa trombusului	Prezența trombusului	

I.10.5. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

By-pass-ul aorto-coronarian este tehnica de revascularizare miocardică prin care unele vase ale pacientului (artere sau vene) sunt implantate în vasele coronare distal de stenoze semnificative pentru a restaura fluxul sanguin miocardic şi a îndepărta ischemia. Efectele clinice sunt legate de ameliorarea anginei şi a supraviețuirii la grupuri selectate de pacienți cu risc înalt (leziunea de TC, disfuncția sistolică ischemică a VS).

Revascularizarea miocardică chirurgicală

Trebuie subliniat încă de la început faptul că operația de by-pass aorto-coronarian, în oricare dintre variantele ei tehnice, on (ONPCABG) sau respectiv off pump (OFFPCABG), este o operație paleativă; ea nu rezolvă stenozele coronariene ci oferă o cale alternativă de revascularizare a miocardului în aval de stenozele critice, folosind grefoane care sunt ele însele susceptibile de a dezvolta boala sistemică care se numește ateroscleroza. De aceea, alegerea celui mai bun grefon, atât din punct de vedere al calității sale hemodinamice dar şi cel al durabilitatii, este unul din punctele de cotitură în acest tip de chirurgie.

Nu vom insista asupra aspectelor de tehnică chirurgicală ci vom sublinia indicațiile chirurgicale câteva aspecte ce țin de tipurile de grefoane folosite în acest tip de chirurgie.

Indicațiile chirurgicale în angina stabilă

Conform ACC/AHA, indicațiile chirurgicale în angina stabilă sunt următoarele:

Clasa I

1. CABG este indicat la pacienții cu angină stabilă şi stenoză critică de left main (nivel de evidență A).
2. CABG este indicat la pacienții cu angină stabilă şi echivalență de left main, respectiv stenoze critice concomitente de LAD şi circumflexă (nivel de evidență A).
3. CABG este indicat la pacienții trivasculari cu angină stabilă (nivel de evidență A).
4. CABG este indicat la pacienții bivasculari cu angină stabilă cu stenoză critică de LAD proximal sau cu fracție de ejecție (FE) mai mică de 50% ori cu ischemie miocardică demonstrată neinvaziv (nivel de evidență A).
5. CABG este indicat la pacienții uni sau bivasculari cu angină stabilă, ce nu prezintă leziune critică de LAD proximal dar care au o arie mare de miocard viabil şi criterii de risc crescut la testele neinvazive (nivel de evidență B).
6. CABG este indicat la cu angină stabilă care prezintă crize anginoase invalidante în ciuda terapiei medicamentoase maximale, atunci când chirurgia poate fi practicată cu un risc acceptabil. Dacă crizele anginoase nu sunt tipice, ele trebuie obiectivate (nivel de evidență B).

Clasa IIa

1. CABG poate fi indicat la pacienții univasculari cu angină stabilă cu stenoză critică de LAD proximal (această indicație devine de clasă I dacă aria de miocard ischemic este importantă la testele neinvazive sau dacă FE este sub 50%) (nivel de evidență A).
2. CABG may be useful for patients with stable angina who have 1- or 2-vessel CAD without significant proximal LAD stenosis but who have a moderate area of viable myocardium and demonstrable ischemia on noninvasive testing. (Level of Evidence:
3. CABG este indicat la pacienții uni sau bivasculari cu angină stabilă ce nu prezintă leziune critică de LAD proximal dar care au o arie de miocard viabil importantă şi ischemie demonstrată la testele neinvazive (nivel de evidență B).

Clasa III

1. CABG nu este indicat la pacienții uni sau bivasculari cu angină stabilă ce nu prezintă leziune critică de LAD proximal, pacienții cu simptome atipice pentru ischemia miocardică sau care nu au primit încă terapie medicală adecvată şi:
   a. au numai o arie mică de miocard viabil (nivel de evidență B).
   b. nu au ischemie miocardică demonstrată neinvaziv (nivel de evidență B).
2. CABG nu este indicat la pacienții cu angină stabilă ce prezintă leziuni coronariene la limită (50%-60% cu excepția left main) şi nu au ischemie miocardică demonstrată neinvaziv (nivel de evidență B).
3. CABG nu este indicat la pacienții cu angină stabilă care au leziuni coronariene nesemnificative (sub 50% din diametru) (nivel de evidență B).

În ceea ce privește tipurile de grefoane folosite, alegerea tipului de conduct depinde în principal de starea şi anatomia arterelor coronare, însă factori de genul comorbidităților (prezența diabetului zaharat, a malignitatii, a obezității, a varicelor hidrostatice etc.), a stării clinice a pacientului, a vârstei acestuia, a gradului stenozelor coronariene, vor dicta chirurgului folosirea unuia sau a altuia dintre grefoane.

Graftul ideal (care din nefericire nu a fost încă descoperit) ar trebui să indeplinească o serie de calități (1), printre care enumerăm:

» Lungime suficientă pentru a permite realizarea pontajului
» Calibru de cel puțin 2-3 mm care însă
» Trebuie să nu depaşească de 2 ori calibrul coronarei pontate, dar să nu fie nici mai mic decât calibrul acesteia.
» Grosimea peretelui de maxim 1 mm
» Lipsa calcificarilor, a plăcilor de aterom, sau a fibrozei parietale
» Patența la 10 ani de cel puțin 80%.

Pentru realizarea CABG, la ora actuală sunt disponibile doar materiale biologice, de tipul grafturilor venoase și/sau al celor arteriale.

In ceea ce privește modul în care aceste două mari tipuri de grafturi se apropie de tipul de graft ideal,ar trebui să subliniem încă de la început faptul că grafturile venoase au un dezavantaj major, și anume patența scăzută. Astfel, s-a constatat că la 1 an 20% dintre acestea sunt ocluzionate, ulterior rata stabilizându-se la circa 4% pe an. Acesta este principalul motiv pentru care la ora actuala se încearcă revascularizarea chirurgicala integral arterială, sau cu cit mai multe grafturi arteriale, acestea din urma având o patență mult superioară (in jur de 90% la 10 ani, cu mici diferențe funcție de arteră folosită). De aceea, cei mai mulți chirurgi folosesc astăzi cel putin un grefon arterial, chiar în condițiile efectuării CABG în urgență, în timp ce grafturile venoase sunt folosite în special la pacienții cu risc chirurgical crescut (cei aflati în șoc cardiogenic, cei care prezintă speranța de viată scazută - comorbidități de genul malignității, sau al prezenței complicațiilor mecanice ale infarctului acut de miocard în faza acută).

De departe, montajul cel mai folosit este cel cu o arteră mamară internă (AMI) (cel mai adesea cea stângă), anastomozată la LAD, restul by-pass-urilor fiind realizate cu vena safenă internă (VSI). Din motive pe care le-am menționat deja, se incearca din ce în ce mai mult folosirea grafturilor integral arteriale, folosind atât AMI stângă cât și AMI dreaptă în pedicul sau grefon liber, arteră radială (AR), arteră gastroepiploică, arteră epigastrică inferioară, etc. In cazul grafturilor arteriale, se încearca de asemenea folosirea lor în pedicul, datorită atât faptului că nu mai necesita o anastomoza proximală, cât și faptului că astfel se păstrează intactă vascularizația (vassa vasorum), inervația, drenajul venos și cel limfatic al graftului.

Complicațiile CABG

Complicațiile postoperatorii includ hemoragia periprocedurală, infarctul miocardic acut, insuficiența cardiacă persistentă, tulburările de ritm, complicațiile pulmonare, accidentul vascular cerebral, tulburări de funcție cognitivă, infecțiile plăgii, insuficiența renală (5–10% din cazuri) și decesul. Mortalitatea globală la 30 zile cu tehnicile actuale nu depășește 1-2%.

Complicațiile cardiace sunt cele mai numeroase:

1. **infarctul miocardic acut** se poate produce la 2–4% din pacienți. Riscul de IMA este mai mare la pacienții multivasculari, la a doua intervenție sau la intervenții complexe (ex. substituție valvulară și CABG)
2. **disfuncția sistolică** este în general pasageră și se datorează instalării miocardului șocat ("stunned myocardium") determinat de ischemia indusă de oprirea circulatorie necesară pentru efectuarea anastomozelor. Tratamentul constă în asocierea de medicamente inotrop pozitive cu dispozitive de susținere circulatorie (contrapulsia aortică).
3. **tahiaritmiile** sunt reprezentate mai ales de fibrilația atrială, care apare la cca 30–40% din pacienți și este autolimitată sau poate fi convertită medicamentos sau electric cu risc redus de recurență. Tahicardia ventriculară susținută sau fibrilația ventriculară în perioada de recuperare apar la 2–3% din cazuri și necesită în general implantarea unui defibrilator intern. Blocul atrioventricular complet apare la 0,8–8% din cazuri și se tratează cu implantarea unui pacemaker permanent
4. **pericardita** este hemoragică în primele ore postoperator și necesită reintervenția pentru refacerea hemostazei. În perioada post-operatorie precoce (primele săptămâni) are mecanism auto-imun și se asociază cu revărsat pleural și reacție inflamatorie abundentă (sindrom post-pericardiotomie).
5. **infecțiile plăgii sternale** sau **mediastinita** apar la cca 1% din cazuri la 7–9 zile de la intervenție mai ales la diabetici, obezi și la cei la care s-au utilizat pentru by-pass ambele artere mamare interne.

Complicațiile neurologice implică accidentul vascular cerebral peri-operator și tulburările de funcție cognitivă (pierderea memoriei de scurtă durată, modificări de personalitate și tulburări depresive). Etiologia este multifactorială și implică reacția inflamatorie sistemică, modificările de flux intracranian și microembolizările determinate de circulația extra-corporeală. Între 26 și 45% din pacienții operați cu CEC au leziuni ischemice focale cerebrale la RMN. CABG pe cord bătând se asociază cu reducerea disfuncției neurologice post-operatorii.

Comparația CABG cu tratamentul medicamentos

CABG ameliorează prognosticul pacienților cu boală coronară critică (stenoză TC, boala multivasculară) față de tratamentul medicamentos. Meta-analiza studiilor publicate în anii '70 și '80 mortalitatea pacienților operați este

semnificativ mai mică decât a celor trataţi medicamentos optimal până la 10 ani de urmărire (26% vs 30%). Beneficiul de supravieţuire cu CABG este mai evident la pacienţii trivasculari, cu boală de TC, angină severă sau teste de stress indicatoare de risc crescut.

Comparaţia CABG cu PCI

PCI are avantajul anesteziei locale, a invazivităţii reduse şi a recuperării rapide cu externare în timp scurt. Din aceste motive în prezent se efectuează de două ori mai multe PCI decât intervenţii de CABG. În majoritatea studiilor disponibile PCI şi CABG au acelaşi prognostic pe termen scurt, iar PCI se asociază cu reducerea morbidităţii periprocedurale. Acest avantaj al PCI este cel mai evident la pacienţii cu sindroame coronariene acute, la care CABG are morbiditate perioperatorie mare. CABG are însă rezultate mai bune privind stabilitatea revascularizării pe termen lung. În studiul MASS II realizat cu metode moderne de PCI şi CABG, recent publicat, necesarul de revascularizare la 1 an a fost de 13,3% cu PCI faţă de 0,5% cu CBAG (5), asemănător cu rezultateale studiului ARTS. În studiul SoS rata de revascualrizare la 2 ani a fost de 21% cu PCI faţă de 6% cu CABG.

Unele subgrupuri de pacienţi beneficiază în mod particular de revascularizarea chirurgicală, cum sunt cei cu ocluzii cronice, cei cu leziuni semnificative de TC şi diabeticii cu boală de IVA.

Capitolul II

Angina pectorală stabilă. Ischemia silențioasă

Ana Fruntelată, Radu Vătășescu

Angina pectorală (angorul) reprezintă manifestarea clinică a ischemiei la nivel miocardic, dar nu orice ischemie miocardică se manifestă prin angor. Ischemia miocardică poate fi și silențioasă sau asimptomatică, caz în care se poate manifesta doar prin dispnee (expresie a insuficienței ventriculare stângi de cauză ischemică), tulburări de ritm ventriculare, tulburări de conducere ventriculară sau chiar moarte subită cardiacă.

Angina pectorală stabilă se definește ca durerea tipic anginoasă de efort ce prezintă reversibilitate completă a simptomelor după încetarea efortului, simptomatologie neevolutivă din punct de vedere al intensității durerii sau frecvenței crizelor. Astfel, orice durere toracică de novo, prelungită, recent agravată sau de repaus intră în categoria angorului instabil sau a sindroamelor coronariene acute.

II.1. ANGINA PECTORALĂ STABILĂ

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de angină pectorală presupune existența de criterii clinice care sunt extrem de importante și investigații paraclinice.

a. Simptome:

Durerea: este simptomul principal care definește angorul stabil. Apare la efort, frig, postprandial sau la efortul de defecație și cedează în câteva minute la oprirea efortului. Durerea este constrictivă, sub formă de greutate retrosternală sau precordială, iradiată tipic la nivelul mandibulei, membrului superior stâng până la degete sau în spate, de intensitate variabilă de la simpla jenă până la durere invalidantă. Durerea cedează tipic la administrarea de nitroglicerină sublingual în câteva secunde-1-2 minute.

NB! Mecanismul de diminuare a durerii după administrarea de nitrovasodilatator este reprezentat de scăderea brutală a presarcinii și a tensiunii parietale, cu reducere consecutivă a consumului de oxigen.

Clasificarea canadiană a angorului (CCS) identifică patru clase:

1. Clasa I: angina pectorală la efort fizic intens, prelungit. Fără angină la activități fizice normale. Echivalența unui consum energetic de 7-8 METS.
2. Clasa II: angor la activități fizice normale (mers rapid, urcarea rapidă a scărilor, etc). Echivalența unui consum energetic de 5-6 METS.
3. Clasa III: angor la activități fizice uzuale, cu limitare marcată a vieții cotidiene. Echivalența unui consum energetic de 3-4 METS.
4. Clasa IV: angor de repaus, pacient sever inabilitat. Echivalența unui consum energetic de 1-2 METS.

Clasele I și II corespund angorului stabil, în timp ce clasele III și IV corespund angorului instabil.

Simptome atipice:

1. Durerea toracică este frecvent atipică la femei, persoanele vârstnice și pacienții diabetici. Durerea poate fi atipică prin sediul său (durere epigastrică, durere limitată la zonele de iradiere, etc) sau prin circumstanțele

în care survine (angor de primo-decubitus, angor post-prandial, etc.);
2. Palpitații de efort în cadrul unor diverse tulburări de ritm;
3. Dispnee de efort;

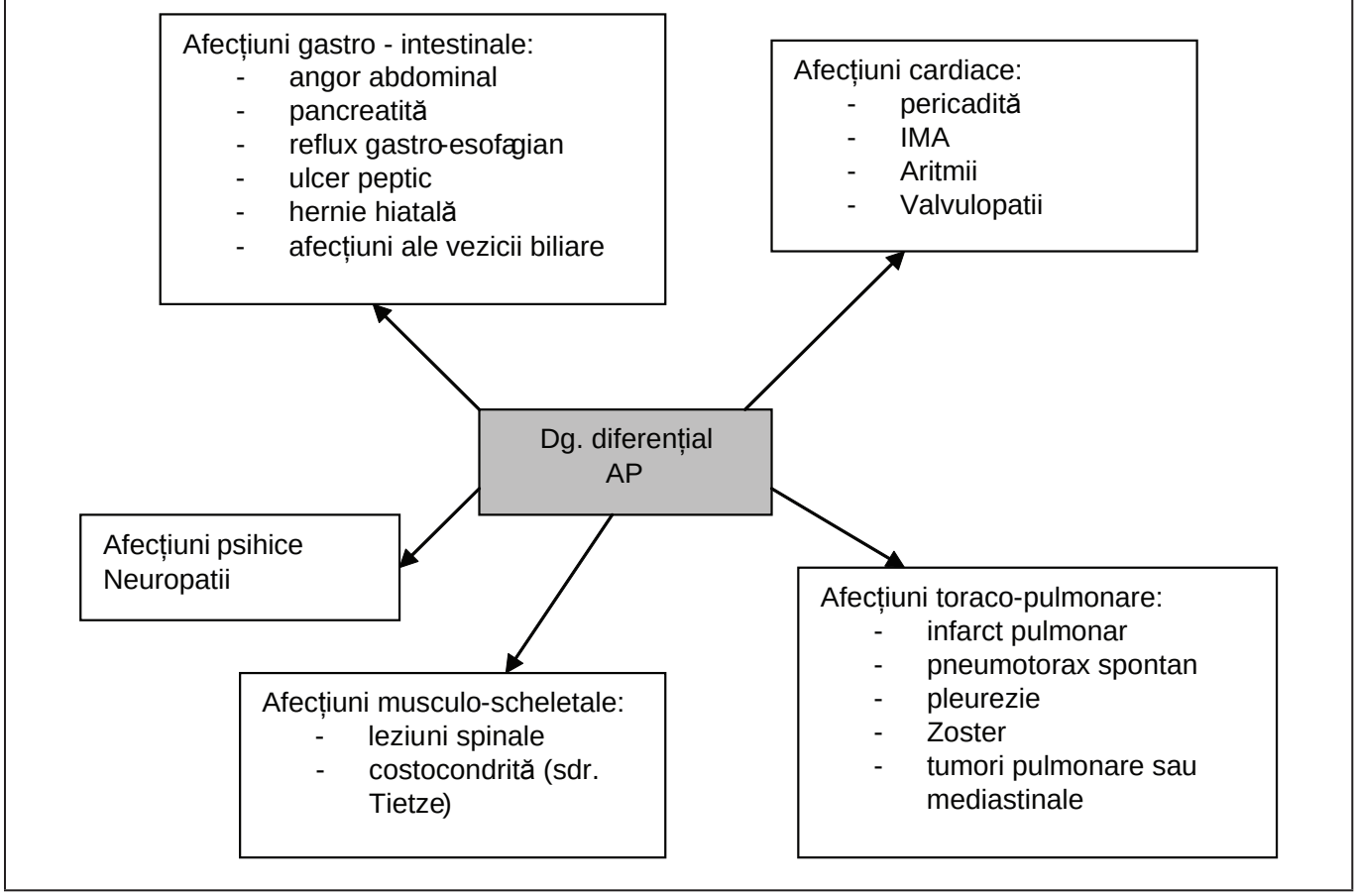
În toate situațiile, un simptom care apare la efort, oricare ar fi acela, şi care cedează la repaus trebuie să ridice suspiciunea de angor.

Examen clinic

» este frecvent normal la pacientul cu angor stabil;
» este necesară o căutare activă a tuturor factorilor de risc cardiovasculari;
» se au în vedere semne care pot indica un alt diagnostic (frecătura pericardică din pericardita frecvent virală, sindrom de condensare pulmonară, etc.);
» trebuie identificate cauzele ce pot determina sau agrava angina: anemie, hipertensiune, hipertiroidie;
» se caută semne ce pot indica o valvulopatie (sufluri valvulare, cardiomegalie, tulburări de ritm etc.);
» examenul clinic trebui să identifice eventualele simptome şi semne de insuficiență cardiacă (tahicardie, dispnee, fatigabilitate, astenie, hepatalgia de efort sau de repaus, edemele gambiere);
» se caută alte sedii ale maladiei aterosclerotice.

Diagnostic diferențial al anginei pectorale stabile presupune identificarea altor afecțiuni ce se manifestă prin durere (▶ Figura 1)**:**

▶ Figura 1 – Cauze posibile de durere toracică



Investigațiile paraclinice

Pacientul cu angină pectorală stabilă se va investiga prin toate metodele discutate la partea generală: electrocardiogramă de repaus şi eventual de efort, ecocardiografie transtoracică, scintigrafie miocardică de stress şi alte metode

imagistice deja discutate și, în anumite cazuri, coronarografie.De menționat este faptul că gradul de complexitate al evaluării depinde de riscul cardiovascular al bolnavului cu angină pectorală (cap.I.9). altfel spus nu toți bolnavii cu AP stabilă vor fi evaluați prin scintigrafie miocardică de exemplu sau coronarografie, investigații scumpe și cu un potențial de risc

La pacientul cu angină stabilă, evaluarea coronarografică, dacă se impune, necesită adesea completarea cu alte metode imagistice coronarografice pentru evaluarea semnificației clinice a stenozelor coronariene între 40 și 70%. În această situație se completează coronarografia fie cu ecografie intravasculară, fie cu evaluarea rezervei de flux coronariene cu adenozină prin catetere de presiune (fractional flow reserve, FFR), fie prin explorarea pacientului cu ecografie de stress sau scintigrafie de stress.

Evaluarea prognosticului pacientului cu angină pectorală stabilă este discutată într-un capitol separat (cap. I.9)

TRATAMENTUL ANGINEI PECTORALE STABILE (VEZI ȘI "TRATAMENTUL ANTIISCHEMIC" CAP. I.10.)

Obiectivele tratamentului constau în prevenirea evoluției către IMA și a morții subite coronariene, principalele riscuri ale bolnavului anginos, dar și în prevenția insuficienței cardiace ischemice. Tratamentul constă în tratament de fond al bolii și în tratament al crizei dureroase.

Terapia se adresează:

- » Factorilor ce produc dezechilibrul dintre cererea și oferta de oxigen la nivel miocardic, generând ischemie;
- » Factorilor de risc ai aterosclerozei ce influențează progresia bolii (fumat, HTA, dislipidemii, DZ);
- » Leziunii aterosclerotice per se prin tratament intervențional (angioplastie transluminală, stent intracoronar, by-pass aorto coronarian chirurgical);

Măsuri non farmacologice: presupun schimbarea stilului de viață (renunțarea la fumat, controlul greutății, activitate fizică regulată și modificări ale dietei) care trebuie să fie adaptate la factorii de risc asociați (hiposodat la HTA, hipolipidic la dislipidemici, hipoglucidic la DZ).

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC

Tratamentul cu beta-blocante

Prin efectul lor simpatolitic, beta-blocantele reduc efortul inimii și consumul miocardic de oxigen. Datele în favoarea folosirii lor în AP provin din reducerea cu 13% a riscului relativ de progresie spre infarct și cu 29% a mortalității la pacienții cu risc înalt. Folosite după infarctul de miocard sau în hipertensiune, beta-blocantele reduc semnificativ rata evenimentelor cardiovasculare. Reprezintă prima opțiune terapeutică în administrare orală pe termen lung la toți cei cu risc înalt și angină pectorală de efort care nu au contraindicații.

Tratamentul cu nitrați și molsidomină

Folosirea nitraților în SCA este bazată pe considerații fiziopatologice și pe experiența clinică. Beneficiile terapeutice ale nitraților sunt similare și pentru cealaltă clasă de eliberatori de NO, sindoniminele (molsidomina) și sunt legate strict de efectele pe circulația coronară și de venodilatație, ultima scăzând efortul cardiac și deci consumul miocardic de oxigen. Nitrații dilată arterele coronare normale și aterosclerotice, cresc fluxul coronar colateral și inhibă agregarea plachetară. Nitrații reprezintă medicația simptomatică de fond a bolnavului cu angină pectorală a cărui simptomatologie nu este controlată numai de beta-blocante, deși nu modifică progresia bolii sau prognosticul. Molsidomina este o medicație de rezervă pentru cei cu toleranță la nitrați sau angor rezistent la celellate antiischemice.

Nitroglicerina sublinguală în formă de tablete sau aerosoli (spray) reprezintă medicația imediată de urgență a crizei de angină pectorală.

Tratamentul cu blocante de calciu

Blocantele de calciu non-dihidropiridinice de tipul diltiazemului și verapamilului au efect coronarodilatator prin liza spasmului coronarian, fiind medicația de elecție a anginei vasospastice tip Prinzmetal. Ele constituie de asemenea

antiischemice de adăugat la cei cu crize de angor rezistente la nitrați și beta-blocante (a treia linie antiischemică), sau la cei cu intoleranță/ contraindicații de beta-blocante. În vasele aterosclerotice există o creștere semnificativă a transportului transmembranar de calciu, ceea ce sugerează că blocanții de canale de calciu ar putea întârzia progresia aterosclerozei coronariene. Antagonsitul de calciu dihidropiridinic amlodipină a avut efect inhibitor al oxidării lipidice asociate cu membranele celulare in vivo și in vitro. Ea ar putea contribui la pasivizarea plăcii, limitând formarea celulelor spumoase și alte mecanisme implicate în dezvoltarea plăcilor de aterom. Studiul Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) au fost evaluate efectele amlodipinei pe dezvoltarea plăcilor de aterom la 825 pacienți cu boală ischemică. Studiul PREVENT a demonstrat reducerea spitalizărilor în vederea revascularizării și pentru angină instabilă.

Tratamentul cu statine

Statinele sunt inhibitori de 3-hidroxi, 3-metilglutaril coenzimă A reductază, efect ce reduce colesterolul asociat cu lipoproteinele de densitate joasă (LDL-C), crește moderat concentrațiile de lipoproteine cu densitate mare (HDL) și scade trigliceridele. Scăderea lipidelor mediată de statine are potențialul de a ***stabiliza placa vulnerabilă*** prin reducerea nivelului de lipoproteine oxidate din miezul plăcii. Statinele mai stabilizează placa și prin efecte nonlipidice (pleiomorfe), cu ameliorarea disfuncției endoteliale, up-reglarea sintezei de oxid nitric, reducerea inflamației intimale.

Studiul randomizat dublu-orb controlat Myocardial Ischemia Reduction with Aggresive Cholesterol Lowering (MIRACL) a evaluat folosirea atorvastatinei la pacienții cu NST-SCA. Pacienții au primit 80 mg/zi de atorvastatină sau placebo. Obiectivul primar combinat (deces, IM non-fatal, stop cardiac cu resuscitare sau ischemie recurentă necesitând spitalizare) a fost semnificativ redus în grupul cu atorvastatină (14,8% versus 17,4%, p=0.048). Alte studii, cu angiografie coronariană, au demonstrat ***reduceri semnificative ale progresiei plăcilor de aterom*** cu peste 30% în medie la pacienții tratați cu statine. Toate aceste rezultate sugerează că statinele au rolul de a pasiviza placa instabilă și de a preveni dezvoltarea sa.

Tratamentul cu antiagregante

Aspirina

Rolul important al aspirinei ca inhibitor de ciclooxigenază-1 a fost bine stabilit în numeroase trialuri clinice și multiple meta-analize și, pe baza acestora, aspirina a devenit piatra de temelie în tratamentul BCI. Prin inhibiția ireversibilă a ciclooxigenazei-1, aspirina previne formarea tromboxanului A2, diminuând astfel agregarea plachetară promovată de această cale, dar nu și pe alte căi. Acest efect este mecanismul plauzibil al beneficiului clinic al aspirinei, care este complet la doze mici, plachetele fiind actorii principali în ruptura plăcii.

Acțiunea promptă a aspirinei (ASA) și efectul său dovedit de a reduce mortalitatea la pacienții cu AP a dus la recomandarea ca ea să fie prescrisă la toți pacienții cu angină care nu au contraindicații. Comparația între dozele mici de 75-80 mg/zi și mari 160-325 mg/zi în studii de prevenție secundară a IM, stroke-ului și decesului nu au arătat beneficii ale dozelor mai mari, ci doar risc crescut de sângerare. De aceea, pentru angină stabilă, dozele de aspirină recomandate sunt de 75-80 mg/zi. Recent a fost descris un ***sindrom de "rezistență la aspirină".*** Acest sindrom a fost descris variat, ca eșec relativ de a inhiba agregarea plachetară și/sau eșec în a prelungi timpul de sângerare sau apariția unui eveniment clinic sub tratament cu aspirină. Pacienții cu rezistență la aspirină constituie un grup la risc înalt de evenimente recurente și, deși nu există studii prospective randomizate la această populație, este logic ca aceștia să primească în loc de aspirină clopidogrel, iar aspirina nu trebuie întreruptă.

Tienopiridine. Clopidogrel

Tienopiridinele blochează receptorul P2Y de adenozină difosfat de pe suprafața plachetară, inhibând astfel activarea inițială a plachetelor.

Ticlopidina și mai ales clopidogrelul se folosesc la pacienții cu angină stabilă în situația în care există intoleranță sau contraindicații la aspirină și post-angioplastie coronariană cu stent. Indicațiile calre ale acestora sunt în sindroamele coronariene acute, ce sunt discutate separat.

Tratamentul cu inhibitori de enzimă de conversie

Angiotensina II afectează multiple componente fiziologice ale sistemului vascular care pot contribui la instabilitatea plăcii. Poate produce disfuncție endotelială, contribuind la dezvoltarea plăcilor atreosclerotice. Induce expresia moleculei 1 de adeziune vasculară (VCAM-1), promovând astfel adeziunea monocitelor la placă și eliberarea de radicali liberi. Toate aceste efecte contribuie la inflamația și destabilizarea plăcii. Fiind cunoscute aceste aspecte, rolul inhibitorilor de enzimă de conversie (IEC) în stabilizarea plăcii vulnerabile a fost intuit dinaintea demonstrării sale clinice. Stabilizarea plăcii ar putea contribui la reducerea marcată și susținută a evenimentelor cardiace în sindroamele coronarine acute, efecte explicate doar parțial prin acțiunea arteriodilatatoare a acestei clase. Studiile actuale se adresează efectului pe disfuncția endotelială al IEC și pe ameliorarea progresiei aterosclerozei, verificată prin IVUS. Studii pe arterele carotide (SECURE) și coronare (TREND) au reușit să demonstreze efectul pozitiv al IEC pe regresia plăcilor ateromatoase.

Ei se asociază la pacienții cu angină pectorală care au și alte indicații de IEC, respectiv hipertensiune arterială, disfuncție asimptomatică sau simptomatică de ventricul stâng sau diabet cu nefropatie.

Alte clase terapeutice

Blocanții de receptori de angiotensină (sartanii) sunt indicați la pacienții anginoși cu hipertensiune și/sau cu disfuncție de VS și intoleranță la IEC.

Alte anti-dislipidemice de tipul fibraților (fenofibrat) şi ezetimibei sunt indicați fie în asociere cu statine la cei la care nu se ating nivelele țintă de colesterol și trigliceride, fie la cei cu intoleranță la statine, ca alternativă, fie pentru tratamentul hipertrigliceridemiilor severe, care au indicatie de fibrați.

Tabelul 1 rezumă clasele terapeutice și indicațiile principale în angina stabilă.

Tabelul 1 **Clase terapeutice folosite în tratamentul anginei stabile**

Clase de medicamente	Indicații şi observații	Clasa de recomandări / Nivel de evidență Conform Ghidurilor ESC
BETA-BLOCANTE (metoprolol, atenolol, bisoprolol, nebivolol)	AP de efort stabilă – prima linie de tratament AP de repaus – singure sau în combinație cu alte antiischemice	I/A
NITRAȚI (isosorbid di- si mononitrat)	În criză şi ca tratament de fond	I/B
BLOCANTE DE CANALE DE CALCIU non-dihidropiridinice (verapamil, diltiazem)	Angina Prinzmetal – de elecție Pacienți cu intoleranță sau contraindicații la beta-blocante	I/B
ALTE VENODILATATOARE eliberatoare de NO (MOLSIDOMINA)	Nu dă toleranță	I/B
ALTE ANTIISCHEMICE (TRIMETAZIDINA)	Efect aditiv în asociere cu beta-blocante	
HIPOLIPIEMIANTE (STATINE şi FIBRAȚI)	La toți pacienții cu angină, pentru controlul dislipidemiei, dar şi pentru efectele stabilizatoare asupra plăcii de aterom	I/A IIa/B
ANTIAGREGANTE PLACHETARE	Aspirină în AP indiferent de tip Ticlipidină si Clopidogrel în SCA sau dupa implantare unui stent coronarian	I/A IIa/B

Tratament intervențional și/sau chirurgical: presupune revascularizarea prin angioplastie transluminală, by-pass aorto-coronarian. Este de preferat anginei pectorale stabile cu test de efort pozitiv sau la persoane cu spitalizări repetate ce prezintă un cumul de factori de risc pentru ateroscleroză. By-passul aorto-coronarian este indicat pentru cei cu stenoză de trunchi coronarian stâng, cu boală trivasculară și pentru anumite clase de pacienți cu boală bivasculară.

Indicațiile și contraindicațiile revascularizării miocardice intervenționale sau chirurgicale sunt discutate într-un capitol separat (cap.I.10.4 si I.10.5)

Angina pectorală stabilă reprezintă forma cronică dureroasă a bolii coronariene ischemice, procesul fiziopatologic care stă la bază fiind ateroscleroza. Etiologia anginei stabile este, pe de o parte, diminuarea calibrului arterelor coronare (aport scăzut de oxigen), și, pe de altă parte, creșterea consumului de oxigen prin angorul funcțional.

Diagnosticul anginei pectorale stabile este clinic prin prezența durerii cu caracteristicile discutate și paraclinic prin electrocardiogramă de repaus, test de efort, ecocardiografie transtoracică, scintigrafia de perfuzie miocardică, coronarografie.

Strategia tratamentului farmacologic de fond al anginei stabile presupune administrarea de beta-blocate în asociere cu antiischemice (nitrați, venodilatataoare), hipolipemiante și aspirină.

Perspective în managementul anginei pectorale stabile

» rolul noilor metode imagistice non-invazive (RM cardiacă, CT cu multidetecție) în diagosticul ischemiei silențioase și stratificarea riscului)
» terapia genică (transferul de gene de factor de creștere endotelială vasculară)
» terapia cu celule stem (mobilizarea celulelor stem expimând markeri specifici cardiaci, musculari și endoteliali)
» terapia metabolică: ischemia poate fi redusă prin agenți metabolici care minimizează oxidarea acizilor grași și cresc arderea glucozei și lactatului (Ranolazină).

II.2. ISCHEMIA MIOCARDICĂ SILENȚIOASĂ

Ischemia miocardică silențioasă se definește ca prezența obiectivabilă a ischemiei miocardice în absența durerii de tip anginos sau a altor simptome echivalente (dispnee, etc.). Obiectivarea se face prin:

» modificări ischemo-lezionale pe durata monitorizării ECG (ECG de repaus, monitorizare terapie intensivă, telemetrie, test de efort ECG sau Holter);
» alterări reversibile de kinetică miocardică în timpul ecocardiografiei de stress (de efort sau farmacologic)
» defecte ale perfuziei miocardice evidențiabile prin metode scintigrafice (de efort sau farmacologic)
» explorarea invazivă

Epidemiologie: forma cea mai frecventă de boală cardiacă ischemică atât la asimptomatici cât și la pacienții stabili sau cei cu sindroame coronariene acute.Astfel între 2 și 4% din bărbații de vârstă medie au boală coronariană semnificativă (prevalența crește până la 10% la cei cu 2 sau mai mulți factori de risc cardiovascular majori, factori majori). Prevalența la femeile de vârstă medie este dificil de estimat din cauza frecventei mai mari a rezultatelor fals pozitive pe ECG de repaus sau de efort. Prevalența este mai mare la diabetici, mai ales în asociere și cu alți factori de risc: în jurul vârstei de 50 de ani peste 60% au anomalii de perfuzie sau afectare coronarografică (mai severă și mai extinsă dacă se asociază și alți ≥2 factori de risc). Prevalența crește cu vârsta.

Particularități fiziopatologice:

» Episoadele ischemice de intensitate și/sau durată redusă nu asociază durere
NB! Durerea este ultimul fenomen în cascada ischemică

» Uneori poate exista precondiționarea miocardică care crește pragul pentru percepția durerii
» Alteori există o alterare generalizată a percepției durerii fie înăscută (nivele crescute ale β-endorfinelor), fie dobândită: neuropatii (mai ales in DZ), creșterea producției de citokine inflamatorii care pot altera pragul de declanșare la nivelul terminațiilor nervoase și transmisia la nivelul fibrelor nervoase implicate

Există și o variabilitate circadiană, vârful fiind situat între orele 6.00 AM și 12.00 (creșterea tonusului adrenergic conduce la creșterea frecvenței cardiace, a TA, a tonusul coronarian și a agregabilității plachetare și scăderea fibrinolizei). Stresul psihic poate induce/agrava ischemia silențioasă.

Diagnostic:

Testul de efort ECG: este cel mai utilizat pentru screening. Rata mare de rezultate fals pozitive, în special la pacienții asimptomatici și la femei necesită frecvent confirmare prin teste de perfuzie miocardică.

Monitorizarea ECG ambulatorie (Holter): urmărește mai mult timp (inclusiv poate evidenția eventuale aritmii), în timpul activităților de rutină. Semnificative: supradenivelari ST/subdenivelari descendente sau orizontale ale ST de peste 1 mm (debut și sfârșit progresive, durată ≥1 min).

Metode imagistice (de perfuzie sau ecocardiografice): utile m.a. la pacienții la care metodele ECG sunt nediagnostice (HVS, BRS, WPW, medicamente care alterează repolarizarea).

Tomografia computerizată cu fascicul de electroni (EBCT): un scor de calcificare coronariană crescut (≥100) face probabilă ischemia coronariană.

Strategia de screening:

Indicații: asimptomatici cu scor de risc cardiovascular crescut, coronarieni cunoscuți pentru evaluarea ischemiei recurente și/sau reziduale.

Secvența: screeningul (metode ECG) poate conduce la confirmare diagnosticului. Uneori este nevoie de ecocardiografie sau scintigrafie miocardică pentru diagnostic sau stadializarea și aprecierea prognosticului bolnavului. Coronarografia are indicatie in cazul ischemiei silentioase prezenta in episoade repetate sau la bolnavul coronarian și simptomatic (acut sau cronic).

Evoluție și prognostic:

La bolnavii asimptomatici: testul de efort pozitiv pentru ischemia silențioasă în prezența a ≥2 factori de risc coronarieni crește de 3-6 ori mortalitatea cardiovasculară într-un interval de 5-10 ani.

La bolnavii cu angina stabilă: ischemia silențioasă în timpul monitorizării ambulatorii este elementul predictiv independent cel mai puternic pentru evoluția clinică nefavorabilă și pentru mortalitatea cardiacă (mai ales dacă este prezentă peste 30 min/24h și/sau se asociază cu subdenivelări ST ≥2 mm la testul de efort)

În caz de angină instabilă: prezența ischemiei miocardice silențioase crește mortalitatea cardiovasculară la 30 de zile de 3-25 ori (la cei care au și troponina T pozitivă).

Post IMA: prezența ischemiei miocardice inductibile și/sau recurente periinfarct crește riscul de evenimente coronariene recurente și mortalitatea cardiacă (indiferent de cât este de simptomatică). La mai mult de 1 lună post-IMA prezența ischemiei miocardice silențioasă crește riscul de evenimente cardiace de 2-4 ori.

Mecanismul efectului infaust asupra prognosticului: ischemia repetată și/sau persistentă poate conduce la necroză și/sau accelerarea apoptozei miocitare (in special in stratul subendocardic) precum si la cresterea fibrozei interstițiale cu riscul reducerii performanței VS ± aritmii ventriculare

Tratament: identic cu cel al formelor dureroase

NB! De câte ori este posibil revascularizare!

Capitolul III

Sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST

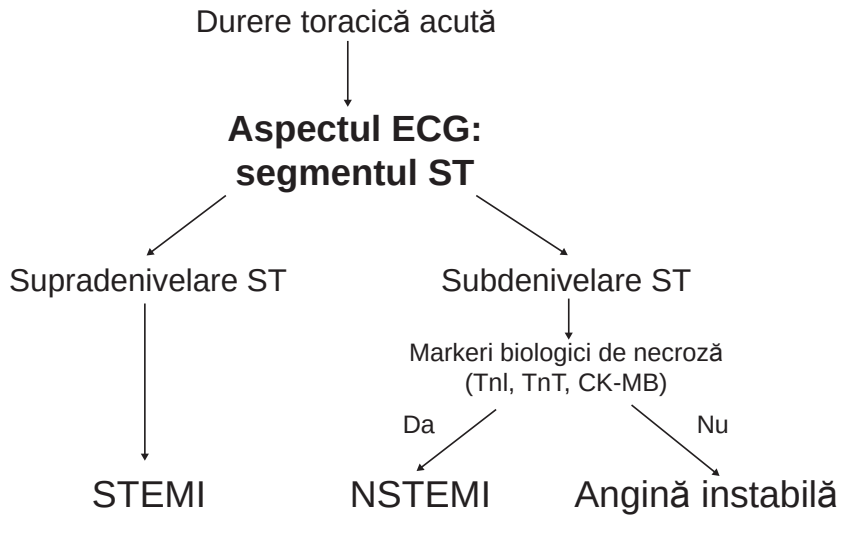
Șerban Bălănescu, Gabriel Tatu-Chițoiu

Sindroamele coronariene acute (SCA) se caracterizează prin elementul fiziopatologic comun al ischemiei miocardice instalate brutal prin ruptura plăcii de aterom sau eroziune endotelială asociate cu tromboză intracoronară. Ele determină un grad variabil de necroză miocardică și cresc riscul de moarte cardiacă, inclusiv de deces subit. SCA sunt constituite din IMA cu sau fără supradenivelare de segment ST și angina instabilă: diagnosticul exact poate avea implicații prognostice și de tratament.

Datorită riscului vital major este prudent a avea un „prag" redus de suspiciune a unui SCA la un pacient cu durere toracică acută, confirmarea naturii cardiace a simptomelor și încadrarea într-una din formele de boală făcându-se după evaluare completă paraclinică și biologică.

În funcție de aspectul ECG la prezentare și de nivelul markerilor de necroză miocardică SCA se clasifică în **infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST** (care necesită tratament de reperfuzie urgentă prin PCI sau tromboliză), **infarct miocardic cu subdenivelare de segment ST** și **angina instabilă** (fără necroză miocardică). (▶ Figura 1)

▶ Figura 1 – Clasificarea sindroamelor coronariene acute în funcție de aspectul electrocardiografic și probele biologice de necroză miocardică



Angina instabilă se datorește ischemiei miocardice determinate de fenomenul de aterotromboză coronară. Trombusul este neocluziv și nu determină necroză miocardică. O formă specială de angină instabilă se asociază cu spasm focal intens al unei artere mari epicardice, determinat de disfuncția endotelială și de hipercontractilitatea mediei arteriale (angina vasospastică sau Prinzmetal). Având în vedere variabilitatea marcată a anamnezei de durere toracică și a lipsei markerilor enzimatici, precum și a modificărilor ECG deseori nespecifice, angina instabilă este cel mai greu de diagnosticat corect. Există trei forme principale de prezentare:

1. angina de repaus sau la efort minim (durată > 20 min)
2. angina „de novo" cu debut de mai puțin de o lună
3. angina agravată („crescendo") în care accesele sunt mai frecvente, mai prelungite şi nu mai răspund prompt la nitroglicerină.

Există două clasificări acceptate ale anginei instabile. Prima a fost elaborată de Canadian Cardiovascular Society (CCS) şi ține cont de intensitatea activității fizice la care apare durerea ischemică; angina instabilă este inclusă în clasele III şi IV care sunt asociate cu limitarea marcată a efortului fizic, durerea apărând la eforturi minime sau în repaus. (🖹 Tabelul 1) A doua clasificare acceptată este cea a lui Braunwald care ține cont atât de severitatea cât şi de contextul clinic în care apare boala (🖹 Tabelul 2) şi are importanță prognostică. Angina instabilă mai poate fi clasificată după riscul vital pe termen scurt, prin combinația de elemente clinice, ECG şi enzimatice cu implicații terapeutice directe. (🖹 Tabelul 3)

🖹 Tabelul 1 **Clasificarea anginei pectorale după Canadian Cardiovascular Society (CCS); angina instabilă se încadrează în clasele III şi IV CCS**

Clasa CCS	Descriere
I	Fără angină la eforturi obişnuite. Angină la efort epuizant, intens sau prelungit la muncă sau activități recreaționale
II	Limitarea uşoară a activității. Angină la mers sau urcat scări în ritm rapid; la mers sau urcat scări post-prandial; la mers în pantă; la ieşirea în frig, vânt sau stress emoțional; angina matinală.
III	Limitarea marcată a activității fizice obişnuite. Angină la mers lent pe teren plat sau la urcarea unui etaj
IV	Incapacitatea de a face orice efort. Angină în repaus şi la eforturi minime

🖹 Tabelul 2 **Clasificarea Braunwald a anginei instabile. Clasa I este angina cu debut recent sau accelerată fără durere în repaus. Clasa a II-a este angina de repaus în ultima lună, fără durere în ultimele 48h. Clasa a III-a este angina de repaus care este prezentă şi în ultimele 48h.**

Severitatea	A. se dezvoltă în prezența unei boli extracardiace care agravează ischemia miocardică (angină instabilă secundară)	B. se dezvoltă în lipsa unei suferințe extracardiace (angină instabilă primară)	C. se dezvoltă în primele două săptămâni de la IMA (angina instabilă post-infarct)
I	I A	I B	I C
II	II A	II B	II C
III	III A	III B	III C

🖹 Tabelul 3 **Riscul de deces şi de infarct miocardic non-fatal pe termen scurt în angina instabilă în funcție de variabile clinice, ECG şi biologice**

	Risc înalt: cel puțin una din următoarele caracteristici	Risc intermediar: fără caractere de risc înalt; cel puțin una din următoarele caracteristici	Risc redus: fără caractere de risc înalt sau intermediar; cel puțin una din următoarele caracteristici
Anamneza	Angină agravată în ultimele 48h	APP de IM, CABG, boală arterială periferică, AVC, administrarea de aspirină	--
Caracterul durerii	Durere > 20 min	Durere prelungită > 20 min cu probabilitate moderată sau mare de CI; angină de repaus < 20 min care cedează la NTG	Angină recent instalată clasă CCS III sau IV în ultimele 2 săptămâni, fără durere în repaus > 20 min; probabilitate moderată sau mare de CI

Semne clinice	Edem pulmonar acut de cauză ischemică; insuficienţă mitrală nou apărută; galop stâng; raluri de stază; hipo-TA, bradicardie sau tahicardie excesivă; vârsta > 75 ani	Vârsta > 70 ani	--
ECG	Supra sau subdenivelare ST pasageră > 0.05 mV; blocuri de ramură recent instalate; tahicardie ventriculară susţinută	Unde T negative > 0.2 mV; unde Q patologice	ECG normală sau nemodificată în timpul accesului de angină
Markerii de necroză	Crescuţi (TnT sau TnI > 0.1 ng/ml)	Uşor crescuţi (TnT > 0.01 dar < 0.1 ng/ml)	Normali

Infarctul miocardic acut fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) se datorește aceluiași fenomen de atero-tromboză coronară ca și angina instabilă în asociere cu creșterea rapidă a troponinei și a CK-MB ca expresie a necrozei miocardice. Datorită necesității de a demonstra enzimatic necroza miocardică, diagnosticul de NSTEMI este mult mai riguros și mai ușor de stabilit decât cel de angină instabilă. Semnele clinice și aspectul ECG pot fi asmănătoare cu cele din angina instabilă. Deși riscul de complicații acute este intermediar, între angina instabilă și STEMI, cu o mortalitate la 30 zile de 5%, pacienții cu NSTEMI au mortalitatea la 6 luni mai mare decât pacienții cu STEMI.

III. 1. EPIDEMIOLOGIA SCA

Incidența anuală a SCA fără supradenivelare de segment ST este mai mare decât cea a STEMI, fără o explicație fiziopatologică clară. Raportul între SCA-NSTEMI și STEMI crește pe măsură ce numărul anual al cazurilor de NSTEMI este mai mare. O explicație plauzibilă este legată de evoluția continuă a tratamentului și profilaxiei primare a bolii coronare în ultimii 20 ani. În registre populaționale mari incidența SCA este de 3 la mia de locuitori.

Mortalitatea cardiovasculară crește cu vârsta. Bolile CV reprezintă principala cauză de moarte în țările dezvoltate, fiind responsabile de cca 30% din decese (OMS – 2002). Mortalitatea prin SCA este mai mare în condiții reale așa cum este înregistrată în registre, față de studiile randomizate. Circa o jumătate din decesele produse de CI se manifestă sub forma morții cardiace subite indusă de instalarea acută a SCA. În România și în țările central și est-europene mortalitatea prin boli cardiovasculare ajunge la 60%. În țările industrializate începând din anii '80 mortalitatea cardiovasculară s-a redus progresiv cu 3–4% anual, în contrast cu creșterea mortalității în Europa Centrală și de Est. Cauzele de reducere a incidenței bolii coronare și a mortalității prin boli cardiovasculare inclusiv prin SCA în țările industrializate sunt:

1. aplicarea măsurilor de prevenție primară a bolii coronare (dietă cu reducerea aportului de grăsimi saturate, reducerea colesterolemiei, tratamentul hipertensiunii arteriale şi a diabetului şi activitate fizică susținută);
2. tratamentul modern al SCA şi revascularizarea precoce;
3. aplicarea măsurilor de profilaxie secundară (tratament medicamentos optim, revascularizarea completă şi schimbarea stilului de viață).

Administrarea tratamentului medical corect ar fi responsabil de reducerea mortalității cardiovasculare cu cca 40%. Reducerea ratei de mortalitate prin SCA se asociază cu creșterea incidenței insuficienței cardiace o dată cu creșterea supraviețuirii după episodul acut.

Mortalitatea intra-spitalicească este mai mare în STEMI față de SCA-NSTEMI, dar la 6 luni mortalitatea este asemănătoare (12 vs 13%). Pe termen lung însă mortalitatea la 4 ani este de două ori mai mare la pacienții cu SCA față de cei cu STEMI; explicația rezidă în caracterele populaționale diferite, SCA apărând mai frecvent la vârstnici, diabet și disfuncție renală.

III. 2. PARTICULARITĂȚI DE FIZIOPATOLOGIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ A SCA

Fiziopatologia SCA implică o evoluție îndelungată care se poate întinde pe durata a mai multe decade și începe cu procesul de aterogeneză și disfuncția endotelială. Clinicianul are tendința de a lua în considerare numai episodul acut, deși procesul fiziopatologic începe cu câteva decade anterior și poate continua câteva decade după SCA. Fiziopatologia episodului acut al SCA este legată de fenomenul de aterotromboză care caracterizează evenimentul definitor al rupturii plăcii de aterom urmat de tromboză coronară. Ischemia miocardică acută din SCA poate fi indusă sau agravată prin creșterea necesarului miocardic de oxigen (ex. tahiaritmii, HTA necontrolată) sau prin reducerea aportului (ex. vasospasm, hipo-TA).

III.2.1. FACTORII DE RISC PENTRU ATEROTROMBOZĂ

Pe lângă efectul proaterogen cronic **fumatul** este implicat în patogenia SCA prin mai multe mecanisme specifice. Fumatul crește tonusul simpatic și TA ceea ce contribuie la destabilizarea acută a plăcii de aterom. Produce disfuncție endotelială prin reducerea NO-sintetazei endoteliale și afectează capacitatea vasodilatatorie coronariană. Fumatul are efect procoagulant și proinflamator cu creșterea nivelului de CRP, fibrinogen, ICAM și de homocisteină. Suplimentar fumatul determină agregare plachetară spontană, crește adeziunea monocitelor la endoteliu și reduce capacitatea fibrinolitică a acestuia cu creșterea sintezei de PAI-1 și de factor tisular, care favorizează tromboza. Fumătorii au incidență crescută a spasmului coronar și prag redus pentru aritmii ventriculare. Încetarea fumatului reduce riscul de mortalitate cu 36% față de cei care continuă să fumeze, fiind unul dintre factorii profilactici cu influența prognostică cea mai puternică în boala coronară.

Diabetul zaharat se asociază cu un număr crescut de plăci instabile în arborele arterial nu numai în cel coronarian. Ceilalți factori de risc, fumatul, HTA și dislipidemia, ar fi responsabili în numai 25% din cazuri de destabilizarea procesului aterosclerotic. În trei sferturi din cazuri intervin însă mecanisme specifice diabetului zaharat. Inflamația excesivă este factorul patogenic cel mai important pentru apariția plăcilor instabile în DZ. Prezența produșilor avansați de glicozilare (AGE - „advanced glycation end-products") induși de hiperglicemia necontrolată determină răspuns răspuns inflamator al peretelui vascular prin intermediul unor receptori specifici (RAGE) care se exprimă pe celulele endoteliale. Activarea RAGE determină proliferarea subendotelială a celulelor inflamatorii, crește stress-ul oxidativ și determină sinteza excesivă a matricei extracelulare subintimale care accelerează evoluția plăcii aterosclerotice și riscul de apariție a complicațiilor acute. Monocitele diabeticului sintetizează în exces factorul nuclear de transcripție NF-kb, factor de stimulare a coloniilor de macrofage (M-CSF) și Il-6; aceste citokine sunt principalii factori implicați în starea inflamatorie cronică susținută a peretelui arterial. Plăcile aterosclerotice ale diabeticului sunt mai bogate în macrofage decât ale non-diabeticilor cu aceleași manifestări clinice.

În același timp plachetele diabeticului sunt disfuncționale ceea ce duce la creșterea riscului de complicații în timpul PCI și la dificultatea controlului agregării plachetare în SCA. Plachetele diabeticului au un număr de receptori GP 2b/3a cu 26% mai mare decât non-diabeticii, circulă în stare activată în ser, au agregabilitate crescută și sintetizează o cantitate mai mare de tromboxan A2.

Diabeticul are de asemenea hipercoagulabilitate exprimată prin creșterea concentrației serice de fibrinogen, trombină, factor VIIa și PAI-1.

Inflamația peretelui arterial, activarea plachetară cronică și hipercoagulabilitatea sunt responsabile pentru statusul protrombotic sistemic al diabeticului și explică de ce 75% din diabetici mor printr-o manifestare clinică a aterotrombozei.

Hipercolesterolemia are impact atât în dezvoltarea procesului aterosclerotic cât și în instabilizarea leziunilor care generează SCA. Între 75 și 85% din pacienții cu boală coronară au anomalii lipidice față de 40–48% din populația generală. Anomaliile lipidice asociate cu creșterea riscului coronarian sunt următoarele:

1. creşterea nivelului coelsterolului total şi al LDL
2. scăderea HDL; creşterea raportului colesterol total / HDL
3. hipertrigliceridemia

4. creşterea colesterolului non-HDL (LDL + VLDL)
5. Creşterea lipoproteinei a (Lp-a); creşterea apolipoproteinei B şi scăderea apolipoproteinei A1
6. creşterea LDL cu particule mici şi dense
7. unele genotipuri de apo-E influenţează nivelul de colesterol şi trigliceride şi riscul de boală coronară

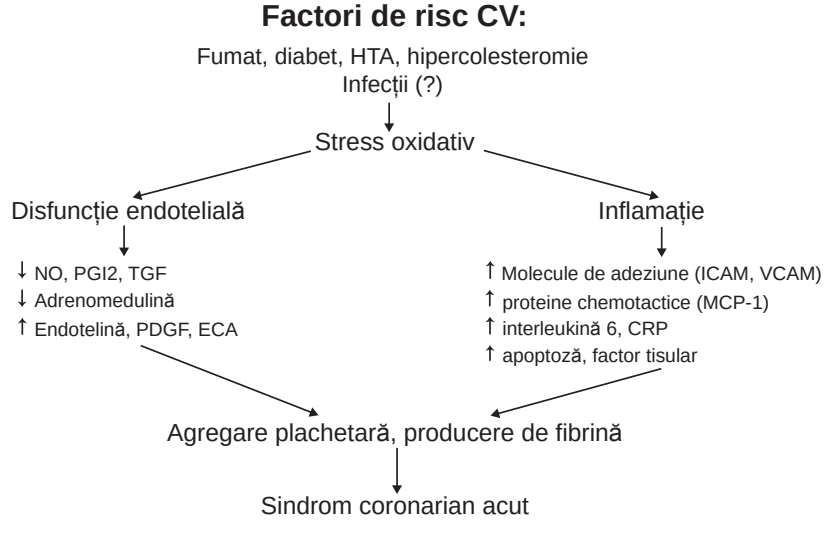
Hipercolesterolemia (colesterolul total) şi scăderea HDL se corelează cu ruptura plăcii instabile în studii anatomopatologice realizate la pacienți cu SCA. Nivelul colesterolemiei și reducerea HDL seric se corelează cu creșterea miezului lipidic și a cantității de ox-LDL de la nivelul plăcii aterosclerotice. Plăcile bogat lipidice au inflamație celulară abundentă și un număr crescut de macrofage corelate cu subțierea capișonului fibros și risc de ruptură.

Hipertensiunea arterială este factor de risc independent pentru aterogeneză și nu se asociază cu ulcerarea plăcii aterosclerotice, fapt confirmat în mai multe studii cu confruntare anatomopatologică. Salturile tensionale, cum se întâmplă în timpul acceselor de furie, și creșterea fiziologică matinală a TA contribuie la instabilizarea plăcii de aterom.

III.2.2. ROLUL INFLAMAȚIEI SISTEMICE ȘI LA NIVELUL PLĂCII DE ATEROM

Inflamația joacă un rol central în **ruptura plăcii de aterom** și geneza SCA**.** (▶ Figura 2) Macrofagele și limfocitele T se acumulează în placa de aterom după ce aderă la endoteliul disfuncțional prin molecule de adeziune (selectine, VCAM, ICAM) și prin eliberarea de citokine și chemokine proinflamatorii (ex MCP-1). Macrofagele sintetizează și eliberează la nivelul plăcii colagenaze și gelatinaze care degradează colagenul din capișonul fibros. Celulele musculare netede sintetizează inhibitori tisulari de metaloproteinaze (TIMP – „tissue inhibitors of metalloproteinases"), pe lângă colagen care stabilizează capișonul fibros. În zonele vulnerabile ale plăcii macrofagele sunt mai numeroase decât celulele musculare netede ceea ce crează un dezechilibru metaloproteinaze și inhibitorii acestora, favorizând instabilizarea plăcii. Astfel stimulii inflamatori produc procese biochimice în placa instabilă care favorizează ruptura capișonului fibros.

▶ Figura 2 – Legătura dintre factorii de risc cardiovascular, disfuncția endotelială, inflamație și SCA. Difuncția endotelială produsă de factori proinflamatori multipli și variați determină expresia moleculelor de adeziune pe membrana celulară, care inițiază, duce la progresia sau destabilizarea plăcii aterosclerotice



Inflamația se produce însă și **la nivel sistemic** la pacienții cu SCA și are influență prognostică. Indicatorii sistemici ai inflamației asociați cu procesul de aterogeneză se pot clasifica în mai multe categorii: factori de activare endotelială (VCAM-1, ICAM-1, CD40L); factori proinflamatori nespecifici care activează producția hepatică a reactanților de fază acută (TNF-alfa, interleukina-1, interleukina-18); markeri reactanți de fază acută cu sinteza în ficat (proteina C reactivă, interleukina-6, amiloidul seric A și fibrinogenul) și factori de disfuncție endotelială trombotică (PAI-1).

Sinteza acestor factori inflamatori se face fie la nivelul celulelor inflamatorii mononucleare din peretele vascular şi a endoteliului disfuncțional, fie indirect la nivelul ficatului sub efectul stimulator al unor chemokine, cum este Il-6.

III.2.3. CARACTERISTICILE PLĂCII ATEROSCLEROTICE VULNERABILE (RUPTURA ȘI EROZIUNEA)

SCA sunt produse prin activarea intracoronară a fenomenului trombotic. Tromboza coronară se poate activa prin două mecanisme diferite:

1. **ruptura plăcii de aterom instabile**, care este în general o placă ce are un capişon fibros subțire (<65 microni) , inflamație celulară abundentă (macrofage, LT) şi miez lipidic voluminos (> 40% din volumul plăcii). (🖹 Tabelul 4) Aceste caractere ale plăcii instabile au fost reunite sub termenul de „thin cap fibro-atheroma" (TCFA) şi reprezintă adevărate „bombe cu ceas" capabile oricând să producă accidente coronare acute atunci când se ulcerează. Ulcerarea apare de obicei la joncțiunea dintre placă şi peretele vascular considerat indemn dacă se priveşte vasul în secțiune transversală şi placa nu este concentrică, ci excentrică. În această zonă („plaque shoulder") proporția de celule inflamatorii este mai mare, iar forțele de forfecare între curentul sanguin şi peretele vascular sunt cele mai mari. Tratamentul sistemic, mai ales cel cu statine, stabilizează TCFA prin reducerea numarului de macrofage şi reducerea cantității de colesterol prin revers-transport din miezul plăcii. Prezența unei cantități mari de țesut fibros sau de calciu în placă ar avea efect stabilizator. Cu toate acestea cantitatea crescută de calciu din peretele coronarian exprimată prin scorul de calciu determinabil la CT multi-slice se asociază cu creşterea riscului de accidente coronariene acute şi cu prognosticul CV. Ruptura TCFA este responsabilă de cca 70-80% din SCA şi este mai frecventă bărbații dislipidemici. Între 60–70% din decesele cardiace subite se asociază cu ruptura plăcii instabile la examen necroptic.

🖹 Tabelul 4 **Caracterele histopatologice al plăcii aterosclerotice asociate cu instabilitatea și riscul de ruptură**

1	miez lipidic voluminos (>40% din volumul plăcii)
2	conținut necrotic voluminos în miezul lipidic
3	Capişon fibros subțire (<65 microni)
4	infiltarea abundentă cu macrofage şi celule dendritice
5	prezența de limfocite T şi mastocite activate
6	remodelarea pozitivă
7	scăderea conținutului de colagen al capişonului fibros
8	neoangiogeneză şi „vasa vasorum" numeroase la baza plăcii
9	prezența nodulilor calcificați

Ruptura plăcii instabile se asociază cu activarea agregării plachetare și a coagulării și cu eliberarea de citokine protrombotice și proinflamatorii. Între aceştia se identifică tromboxanul A2, serotonina, ADP, trombina, factorul tisular, radicalii liberi ai oxigenului, PAF activat și endotelina, care contribuie la formarea trombului și vasoconstricție la sediul plăcii ulcerate.

2. **eroziunea endotelială** produce tromboză intracoronară prin discontinuitatea endoteliului şi activarea coagulării prin adeziune trombocitară şi activarea factorului de contact. Ea se poate produce fie la nivelul peretelui vascular aparent indemn, fie la nivelul plăcii aterosclerotice nestenozante şi neulcerate, în ambele situații endoteliul fiind sever disfuncțional. Tromboza coronară prin eroziune endotelială este mai frecventă la femeile fumătoare.

Indiferent de mecanismul prin care apare, ruptura plăcii sau eroziune endotelială, consecințele trombozei coronare sunt aceleași, adică inducerea unui SCA în majoritatea cazurilor. Amploarea manifestărilor clinice și consecințele vitale depind de localizarea plăcii în arborele coronar (ex. gravitate maximă pentru cele localizate proximal, paraostial sau în trunchiul coronarei stângi), de extensia procesului trombotic și de rapiditatea cu care acesta se instalează.

Nu toate plăcile ulcerate induc manifestări clinice sau SCA: este recunoscut faptul că unele plăci instabile rămân asimptomatice. Fenomenul a fost identificat atât *„intravitam"* cât și în studii necroptice. În arborele coronar au fost

identificate plăci ulcerate multiple la 80% din pacienții cu IMA și care nu dau simptome imediate. Numai 20% din aceștia au o singură placă instabilă, cea responsabilă de SCA. Prezența plăcilor ulcerate multiple în arborele coronar explică patogenia anginei precoce post-infarct prin căpătarea semnificației clinice a unei alte plăci decât cea responsabilă de manifestările inițiale.

III.2.4. TROMBOZA CORONARIANĂ: FACTORII DECLANȘATORI, ROLUL PLACHETELOR, DINAMICA PROCESULUI TROMBOTIC, MICROEMBOLIZAREA DISTALĂ

Activarea fenomenului trombotic în SCA se exprimă nu numai la nivelul plăcii de aterom instabile, ci este un fenomen sistemic definit de unii sub termenul de „sânge vulnerabil". Astfel apariția și consecințele SCA se pot defini prin asocierea a trei factori patogenici esențiali:

1. placa aterosclerotică instabilă şi eventual ulcerată
2. „sângele vulnerabil" ca expresie a inflamației sistemice şi a hipercoagulabilității
3. vulnerabilitatea miocardică determinată de fenomenul de precondiționare ischemică şi de prezența circulației colaterale

Fenomenul de tromboză coronară este modulat la locul ulcerării plăcii aterosclerotice de factori genetici, dietă, fumat, vâscozitate, nivelul de homocisteină și administrarea precedentă de medicație specifică. Există o interacțiune puternică între procesul trombotic și cel inflamator, iar inhibiția lor concomitentă este un obiectiv important de stabilizare în SCA. Variația determinată genetic a nivelului seric de proteină S, proteină C sau prezența factorului V Leiden influențează susceptibilitatea la tromboze. Pe lângă aceștia, există o variabilitate intraindividuală marcată la tromboze care evoluează în timp. Trombozele arteriale sunt mai frecvente după ingestia unei mese bogate în grăsimi saturate, fumat, deshidratare, lipsa activității fizice, infecții sistemice, administrarea de estrogeni sau oprirea bruscă a medicației antitrombotice.

Rolul esențial al trombozei coronare în patogenia SCA este demonstrat prin următoarele argumente:

1. examenul angiografic demonstrează ulcerarea plăcii aterosclerotice şi imagini radio-transparente mobile sugestive de tromb la nivelul leziunilor responsabile de SCA;
2. vizualizarea trombusului intracoronar prin angioscopie sau prin tomografie de coerență optică;
3. creşterea agregabilității plachetare şi a produşilor de degradare a fibrinei în ser
4. efectul favorabil, mai ales de ameliorare a prognosticului, sub tratament anticoagulant şi antiagregant;
5. aterectomia coronară „intra-vitam" arată incidența mare a leziunilor trombozate în comparație cu angina stabilă;
6. la examenul necroptic se poate identifica trombus intracoronar la nivelul plăcilor aterosclerotice ulcerate sau erodate.

Activarea plachetară este principalul mecanism care stă la baza trombozei coronare și în general la nivelul arborelui arterial. Ea este determinată de ulcerarea plăcii de aterom şi de contactul între matricea extracelulară bogată în colagen și factor tisular și sângele circulant. *Aderarea plachetară* la peretele arterial este intermediată de glicoproteina Ib și de factorul von Willebrand. Procesul de aderare este urmat de *activarea plachetară* care determină schimbarea formei trombocitului din discoidală în spiculară, degranulare (cu eliberare de tromboxan și serotonină) și activarea receptorului plachetar GP 2b/3a care leagă alte plachete prin intermediul fibrinei. GP 2b/3a este responsabilă de *agregarea plachetară* care semnifică formarea cheagului alb trombocitar.

Procesul de hemostază este activat concomitent cu plachetele la nivelul plăcii aterosclerotice ulcerate. Factorul tisular sintetizat în principal de macrofagele plăcii și de endoteliul disfuncțional declanșează coagularea în sistem extrinsec. Producerea de factor Xa alături de factorii complexului protrombinic generează trombina (factorul IIa). Aceasta transformă fibrinogenul în fibrină și stimulează puternic agregarea plachetară. Moleculele de trombină sunt încorporate în cheagul mixt fibrinoplachetar, sunt greu accesbile moleculelor de heparină nefracționată și reprezintă sursa pentru reocluzie după dezobstrucție coronară mecanică sau farmacologică.

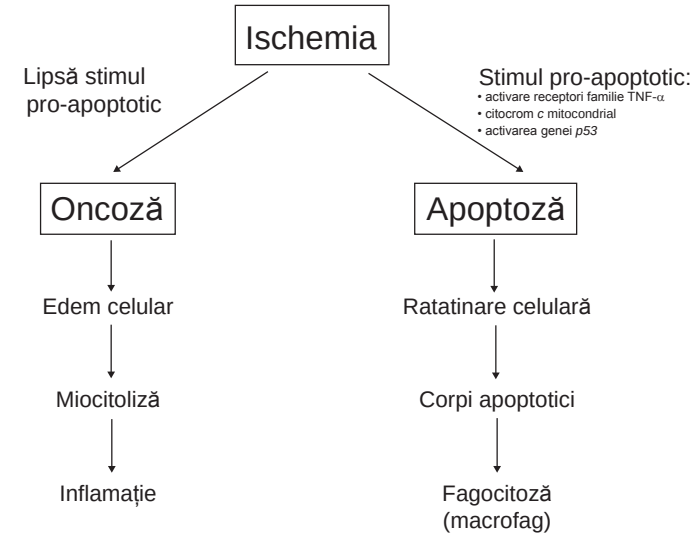
Embolizarea spontană a trombusului fibrinoplachetar și a materialului aterosclerotic din placa ulcerată la nivelul microcirculației intramiocardice determină obstrucție microvasculară. Se asociază o cascadă de evenimente negative

prin care apare activarea inflamației, vasoconstricție și propagarea „in situ" a trombozei și a agregării trombocit-leucocit. Microembolizarea spontană participă la producerea necrozei miocardice și are importanță prognostică negativă. Creșterea troponinei în SCA este determinată de fenomenul de microembolizare distală.

III.2.5. MECANISMELE LIZEI CARDIOMIOCITARE

Liza cardiomiocitară se poate produce prin două mecanisme diferite, care au în comun distrucția celulară cu consecințe diferite: necroza (sau oncoza) și apoptoza. Ambele pot fi declanșate de lipsa aportului miocardic de oxigen determinat de boala ischemică. (▶ Figura 3)

▶ Figura 3 – Ischemia miocardică poate produce liza cardiomiocitară prin două mecanisme. În lipsa stimulilor apoptozei ischemia acută poate duce la necroză, un proces asociat cu edemul celular, liză și declanșarea unei reacții inflamatorii care poate afecta suplimentar funcția cardiomiocitelor indemne. Stimuli specifici pot induce moartea celulară programată prin procesul consumator de energie numit apoptoză. În loc de a se edemația celula se ratatinează și se transformă într-un corp apoptotic fagocitat de macrofage. Apoptoza nu determină proces inflamator.



Necroza cardiomiocitară este determinată de întreruperea sintezei mitocondriale de ATP prin fosforilare oxidativă, proces dependent de un aport corespunzător de oxigen. Suprimarea sintezei de ATP prin glicoliză aerobă și fosforilare oxidativă are următoarele consecințe:

1. activarea compensatorie a glicolizei anaerobe care este mult mai puțin eficientă în producerea de ATP şi care duce la acumularea de H^+ şi de lactat; acidoza rezultată are efect inhibitor al glicolizei;
2. inhibiția ATP-azei Na-K dependentă cu efluxul potaasiului din celulă şi acumularea de sodiu în citosol şi ulterior de Ca, Cl şi apă;
3. creşterea concentrației de Ca intracelular determinată de dereglarea sistemelor de transport sarcolemale şi ale reticulului sarcoplasmic activează proteazele intracelulare care degradează proteinele contractile, actina şi miozina. Astfel contractilitatea miocitară este degradată în ciuda concentrației mari de calciu din sarcoplasmă;
4. activarea fosfolipazei determină eliberarea de acizi graşi liberi şi lizofosfolipide care se încorporează în membrana celulară şi accentuează disfuncția miocitară ischemică; acizii graşi liberi sunt ținta radicalilor liberi ai oxigenului rezultați în mitocondrie prin acelaşi proces de lipsă a oxigenului, ceea ce duce la liză sarcolemală.

Totalitatea fenomenelor de mai sus care determină acumularea intracelulară de electroliți prin alterarea permeabilității celulare și activarea de molecule pro-oncotice determină edematierea celulei și ulterior liza acesteia: procesul poartă numele de oncoză sau necroză și se asociază cu activarea locală a inflamației.

Spre deosebire de necroză **apoptoza** este un proces complex de moarte celulară programată determinată de stimuli endogeni sau exogeni și care duce la distrugerea celulei prin ratatinare, nu prin edemațiere. Apoptoza este un proces care depinde de consumul de ATP și care duce la fragmentarea ADN-ului din nucleul celulei. Fenomenul începe prin activarea unor enzime numite caspaze prin intermediul unor receptori membranari care fac parte din familia receptorilor pentru TNF-alfa, a citocromului *c* sau a unui factor eliberat de mitocondrie. Gena supresoare a creșterii tumorale *p53* activează de asemenea sistemul caspazelor prin inducție genică. Odată activat sistemul caspazelor inițiază dezintegrarea celulară prin clivarea proteinelor structurale, a enzimelor care repară ADN-ul și a protein-kinazelor. Procesele histologice care caracterizează apoptoza sunt picnoza (condensarea cromatinei nucleare) și cariorexis (fragmentarea nucelului). Aceste procese determină ratatinarea celulei care își reduce progresiv volumul pentru a deveni un corp apoptotic; aceștia sunt eliminați prin fagocitoză de către macrofagele interstițiale. Apoptoza nu determină reacție inflamatorie odată cu distrucția celulară. În condiții clinice apoptoza a fost implicată în fenomenul negativ al remodelării miocardice post-infarct între 10–60 zile de la evenimentul acut.

III.2.6. ROLUL CIRCULAȚIEI COLATERALE ÎN SCA

Reducerea marcată sau oprirea completă a fluxului sanguin coronar este în general urmată de necroză miocardică în lipsa unui flux compensator dezvoltat prin intermediul unor **vase colaterale.** Acestea pot fi considerate ca by-pass-uri naturale care se dezvoltă între teritorii coronare învecinate sau în teritoriul aceluiași vas. Fluxul sanguin colateral poate menține un aport minim de oxigen necesar supraviețuirii celulelor musculare miocardice, dar nu și funcției mecanice normale. Vasele colaterale au structură rudimentară, fără tunică medie, și au diametru variabil, între 20 și 200 microni.

Densitatea vaselor colaterale este diferită în funcție de specie. Cobaiul are colaterale extrem de bine dezvoltate astfel încât obstrucția coronară nu determină infarct, în timp ce suinele, șobolanii sau iepurii nu au de loc circulație colaterală miocardică. Miocardul uman are o densitate intermediară de vase colaterale cu variabilitate interindividuală marcată; în aceste condiții viabilitatea miocardică nu poate fi menținută mai mult de cca 20 minute de la instalarea ocluziei coronare.

În condiții normale vasele colaterale sunt închise în lipsa unui gradient de presiune între teritoriile coronare pe care le conectează. Obstrucția coronariană determină apariția unui gradient presional care poate fi urmat de deschiderea foarte rapidă a acestor vase. Ele se dilată ulterior și își cresc volumul progresiv. Ulterior peretele vascular este infiltrat cu celule mononucleare sanguine care secretă citokine cu rol de factori de creștere (VEGF, FGF, PDGF). Aceștia determină un proces activ de proliferare endotelială, a celulelor musculare netede și a fibroblaștilor care duc la formarea unui perete vascular complet pe structura rudimentară a vasului inițial, iar diametrul vasului poate crește de până la 10 ori față de cel inițial. Vasul se "maturizează" histologic între 3 și 6 luni, ajunge la un diametru de cca 1 mm și este strict asemănător structural cu o arteriolă nativă de același calibru.

S-a dovedit recent că existența circulației colaterale poate reduce severitatea ischemiei miocardice, iar în IMA poate contribui la menținerea unei irigații bazale în teritoriul infarctat, la reducerea dimensiunii infarctului și a remodelării precum și susținerea funcției sistolice cu ameliorarea supraviețuirii. La pacienții cu angină pectorală stabilă existența circulației colaterale reduce mortalitatea cardiacă la 10 ani cu cca 25% (5). Circulația colaterală se poate dezvolta și în perioada imediat succesivă producerii ocluziei coronariene din IMA. Peste trei sferturi din pacienții cu infarct care nu au colaterale funcționale în momentul acut pot dezvolta un număr variabil de asemenea vase între 2 și 5 săptămâni după ocluzia coronariană completă. Semnificația funcțională a acestor vase este neclară, iar relația lor cu viabilitatea miocardică sau cu procesul de remodelare ventriculară post-IM nu a fost stabilită.

Măsurarea fluxului sanguin prin Doppler intravascular distal de ocluzia coronară cu balon în timpul angioplastiei a stabilit drept prag al eficienței circulației colaterale o valoare de 25–28% din fluxul sanguin miocardic maximal. Circulația colaterală nu este capabilă să suplinească complet necesarul miocardic de oxigen: chiar atunci când este bine dezvoltată nu poate asigura decât cca 50% din rezerva coronariană de flux maximală în teritoriul ischemic.

Factorii implicați în dezvoltarea circulației colaterale și în angiogeneză sunt multipli:

1. **Durata** și **severitatea** ischemiei miocardice preexistente. Majoritatea pacienților cu stenoze coronariene aterosclerotice de peste 80% au vase colaterale evidențiabile angiografic. Reducerea cronică a lumenului

coronar determină apariția gradientului de presiune între teritoriile coronare învecinate, necesar la început pentru deschiderea acestor vase.

2. **Hipoxia miocardică cronică** se asociază cu eliberarea de factori de creştere care duc la inițierea fenomenului de angiogeneză. Formarea de vase colaterale este mai amplă la cei care au stenoze coronariene aterosclerotice hemodinamic semnificative. La aceşti pacienți ocluzia coronariană completă nu duce în mod necesar la necroză miocardică din cauza suplinirii fluxului coronarian pe calea colateralelor care s-au format în timp. Astfel dezvoltarea circulației colaterale reprezintă un mecanism compensator pe termen lung ca răspuns la boala obstructivă coronariană.
3. **Stress-ul presional** este determinantul deschiderii şi ulterior al creşterii diametrului vaselor colaterale. Ulterior stressul presional duce la modificări funcționale ale endoteliului la nivelul căruia determină expresia unor gene implicate în angiogeneză şi amplifică reacția inflamatorie celulară la acest nivel. Astfel creşte expresia pe endoteliu a moleculelor de adeziune (ICAM şi VCAM) şi secreția de citokine inflamatorii (TNF-alpha, MCP-1, GMCSF etc).

Principalii factori de creştere implicați în angiogeneză sunt **bFGF** – factorul bazic de creştere a fibroblaştilor, **VEGF** – factorul de creştere al endoteliului şi **HIF-1 alpha –** factorul indus de hipoxie. Ei determină proliferarea celulelor endoteliale numai în zonele miocardice ischemice, chiar atunci când se administrează sistemic. Specificitatea pentru regiunile ischemice s-ar datora expresiei strict localizate în această zonă a receptorilor celulari caracteristici fiecărui factor. Alți mediatori, precum **angiopoetina**, **PDGF** (factorul de creştere derivat din plachete) sau **PAF** (factorul de activare plachetară), au rol modulator al acțiunii stimulante a creşterii vasculare induse de factorii pro-angiogenetici. Toți factorii de creştere induc producerea de **oxid nitric**, care joacă rol de mediator al angiogenezei. El are efecte vasodilatatoare și stimulează sau inhibă proliferarea și migrarea mai multor tipuri de celule precum CMN și celulele endoteliale. Afectarea activității NO sintetazei în studii experimentale la animale cu hipercolesterolemie împiedică angiogeneza. NO are efect favorizant asupra angiogenezei și prin inhibarea unor factori supresori ai creşterii vasculare, cum este angiostatina.

Inhibitorii angiogenezei sunt angiostatina derivată din plasminogen, endostatina provenită din colagen şi trombospondina 1 şi 2. **Hipercolesterolemia** şi **diabetul zaharat** determină disfuncție endotelială severă care se asociază cu scăderea marcată a capacităților vasodilatatorii și angiogenetice a vaselor. Astfel aceiași factori responsabili de apariția și progresia aterosclerozei coronare pot limita sever și unicul mecanism compensator, formarea de vase colaterale.

Potențialul de dezvoltare a circulației colaterale este un factor major al vulnerabilității sau rezistenței la ischemia acută. Prezența și amploarea circulației colaterale este necunoscută înainte de evenimente ischemice acute grave, cum este IMA. Vasele colaterale bine dezvoltate pot proteja miocardul în acest caz și pot prelungi durata de supraviețuire a celulelor miocardice până la aplicarea tratamentului de reperfuzie. Există date experimentale promițătoare despre stimularea procesului de angiogeneză prin administrarea terapeutică a factorilor de creştere, dar utilitatea acestor metode rămâne a fi stabilită în studii clinice riguroase.

III. 3. MANIFESTĂRI ȘI FORME CLINICE

Pacienții cu suspiciune de SCA trebuie evaluați rapid în timp scurt de la prezentare. Deciziile bazate pe evaluarea inițială au consecințe clinice și economice importante. Evaluarea corectă permite inițierea promptă a tratamentului medicamentos și eventual intervențional. Internarea pacienților cu durere toracică mai mare de 20 min, instabilitate hemodinamică, lipotimie sau sincopă este obligatorie.

Istoricul la un pacient cu boală coronară cunoscută pune diagnosticul de SCA în prezența durerii prelungite >20 min, mai ales dacă simptomele sunt asemănătoare cu unele precedente. Pacienții cu angină instabilă au mai frecvent istoric de IM, angină stabilă, revascularizare miocardică sau boală arterială periferică în antecedente. Aproximativ 80% din pacienții cu SCA au istoric de boală cardiovasculară și factori de risc cardio-vascular convențional. În prezența durerii ischemice prelungite la pacienții tineri (eventual asociată cu supradenivelare pasageră de ST) trebuie să excludă consumul de cocaină; aceasta determină spasm și tromboză coronariană pe lângă efecte simpatomimetice puternice cu creşterea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale.

Durerea retrosternală în SCA este severă, prelungită, apare în repaus sau este indusă de efort mult mai puțin intens decât anterior. Răspunsul la nitroglicerină sublingual este parțial sau absent, față de angina stabilă în care durerea dispare prompt. Unii pacienți nu au durere toracică, ci numai durere în sedii de iradiere (mandibulă, la baza gâtului, în brațe sau în epigastru). Dispneea excesivă, transpirațiile profuze sau astenia severă sunt considerate echivalențe anginoase și se asociază cu prezența ischemiei silențioase. Aceste manifestări sunt mai frecvente la vârstnici sau la diabetici și se asociază cu prezența bolii multivasculare. Probabilitatea ca simptomele dureroase să fie determinate de boala coronară este descrisă în Tabelul 5.

Tabelul 5 **Probabilitatea ca durerea toracică să fie de cauză ischemică în raport cu variabile clinice**

Probabilitate înaltă	Probabilitate medie: lipsa caracterelor de probabilitate înaltă, asociată cu oricare din:	Probabilitate redusă: lipsa caracterelor de probabilitate medie, asociată cu oricare din:
Boală coronară cunoscută (mai ales PCI recentă)	Angina tipică la un pacient fără istoric anginos	Durere toracică atipică
Angină tipică, asemănătoare cu simptome precedente	Angina atipică la diabetici sau non-diabetici cu cel puțin doi alți factori de risc	Un factor de risc CV, altul decât diabetul zaharat
Modificări hemodinamice sau ECG în timpul durerii	Sex masculin	Unde T plate sau inversate < 1 mm în derivații cu unde R dominante
Angina vasospastică	Vârsta > 70 ani	ECG normală
Supra sau subdenivelare de ST cel puțin 0.5 mm	Boală aterosclerotică non-coronară (carotide, aortă, boală arterială periferică)	
Unde T negative în derivațiile precordiale	Unde T negative peste 1 mm în derivații cu unde R dominante	

Femeile au mai frecvent simptome atipice și coronare angiografic normale în timpul unui SCA, cu dovezi de ischemie pe ECG. De asemenea femeile au mai frecvent angină instabilă ca primă manifestare de SCA, față de bărbați care au mai frecvent IMA ca manifestare inaugurală a SCA.

Evaluarea clinică inițială a SCA permite încadrarea în una din categoriile de risc înalt, intermediar sau redus (Tabelul 3) ceea ce determină atitudinea terapeutică ulterioară.

Examenul clinic este normal sau sugerează boala ischemică acută când se însoțește de semne de IVS. Pacienții pot avea galop, suflu de insuficiență mitrală pasageră și raluri de stază. Rareori severitatea ischemiei acute din SCA produce hipotensiune arterială, care trebuie diferențiată de efectul tratamentului intempestiv; hipotensiunea se poate întâlni în SCA determinate de leziunile stenotice ale trunchiului comun. Transpirațiile profuze, paloarea și tahicardia se pot întâlni ocazional ca semne de suprastimulare simpatică.

Diferențierea SCA fără supradenivelare de segment ST se face la un pacient cu durere ischemică tipică în **angină instabilă** sau **infarct miocardic acut** (fără supradenivelare de segment ST) pe baza criteriilor enzimatice. Troponina (T sau I) este marker-ul esențial pentru depistarea și diagnosticarea necrozei miocardice.

III 4. METODE DE DIAGNOSTIC

III.4.1. ELECTROCARDIOGRAMA

Electrocardiograma de repaus in 12 derivații este primul element paraclinic în evaluarea pacienților cu tablou clinic de sindrom coronarian acut. La acești pacienți electrocardiograma are un loc important în diagnosticul pozitiv, diagnosticul diferențial și în stratificarea riscului. Ea trebuie efectuată și interpretată în primele 10 minute de la contactul pacientului cu cadrele medicale și urmarită în dinamică la distanță de cel puțin 6 ore, mai ales în cazul recurenței simptomelor de ischemie miocardică. Trasee suplimentare trebuie efectuate ori de câte ori pacientul

devine simptomatic (durere toracică) și comparate cu traseele obținute în afara simptomelor. De regulă, este bine ca să se înregistreze și derivații suplimentare precordiale drepte (V4R, V3R) sau cele posterioare (V7-V9), atunci când se suspectează leziuni la nivelul arterei coronare drepte sau a circumflexei.

La pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST electrocardiograma poate arăta:

» *subdenivelare de segment ST*
» *unde T negative*
» *aplatizarea undelor T*
» *"pseudonormalizarea " undelor T*
» *bloc de ramură tranzitor*
» *prelungirea intervalului QT*

Subdenivelarea de segment ST cu mai mult de 1 mm (0,1 mV) orizontală sau oblic descendentă în două sau mai multe derivații care privesc același teritoriu este modificarea cea mai specifică. Numărul derivațiilor cu subdenivelare de segment ST precum și magnitudinea acesteia sunt indicatori ai severității și extinderii ischemiei și se corelează cu prognosticul pacientului. Subdenivelarea de segment ST>1 mm (0,1 mV) se asociază cu o rată a mortalității și infarct miocardic de 11% la un an. Subdenivelarea de segment ST> 2 mm se asociază cu un risc al mortalității crescut de 6 ori.

Alte aspecte întâlnite, mai puțin specifice constituie subdenivelările de segment ST < 1 mm, uneori acestea fiind greu de măsurat în practica clinică.

Prezența undelor T negative (> 1 mm) și simetrice în derivațiile cu undă R predominantă reprezintă al doilea semn electrocardiografic sugestiv de infarct de miocard la un pacient cu durere toracică. Riscul de evenimente majore este mai redus la pacienții care prezintă doar acest semn comparativ cu semnificația subdenivelării de segment ST. Totuși, prezența undelor T negative, adânci in derivațiile precordiale anterioare este frecvent asociată cu stenoze critice la nivelul arterei descendente anterioare proximale sau trunchiului de coronară stanga, situație în care pacientul are un risc mare.

"Pseudonormalizarea " undelor T se traduce printr-un aspect normal al acestor unde în timpul durerii toracice în teritorii ECG în care, în afara durerilor, electrocardiograma arată unde T patologice, sugestive pentru ischemie miocardică. Acest comportament electrocardiografic precum și *blocul de ramură tranzitor* sunt mai puțin specifice.

Uneori, modificările segmentului ST sau ale undei T se însoțesc de prelungirea intervalului QT.

O electrocardiogramă normală repetată în dinamică face improbabil diagnosticul de sindrom coronarian acut. Totuşi, această suspiciune trebuie menținută atâta timp cât simptomatologia pacientului este sugestivă pentru acest diagnostic. Există pacienți cu boală cardiacă ischemică severă şi cu traseu ECG normal. În cele mai multe studii se raporteaza faptul că aproximativ 5 % dintre pacienții cu durere toracică la care sindromul coronarian a fost exclus pe baza traseului ECG normal au fost ulterior diagnosticați cu angina instabila sau infarct miocardic acut.

Traseul ECG standard nu reflectă întotdeauna natura dinamică a trombozei coronariene şi ischemiei miocardice implicit. Doua treimi din episoadele ischemice sunt silențioase clinic şi puțin probabil de a fi detectate de ECG de repaus în 12 derivații. Monitorizarea continuă a dinamicii fazei de repolarizare (monitorizare Holter sau monitorizarea continuă asistată în unitățile de terapie intensivă coronariană), este utilă în stratificarea riscului, prezența şi mai ales durata prelungită a episoadelor ischemice silențioase , precum şi prezența tulburărilor de ritm maligne ventriculare stratificând pacientul în clasa de risc înalt.

III.4.2. MARKERII BIOCHIMICI

În ultimii ani a fost studiată importanța mai multor markeri biochimici cu rol diagnostic şi în stratificarea riscului pentru ischemie miocardică recurentă, riscului de deces, necesitatea de revasularizare preoce sau reinfarctizări la pacienți cu sindrom cornarian acut.

Markeri biochimici ai necrozei miocardice

Distrugerea celulei miocardice duce la eliminarea în sânge a diverse proteine conținute la nivelul miocitului: troponinele cardiace T şi I (c,TnT şi cTnI), creatinkinaza (CK) prin izoenzima ei miocardică (CK-MB), mioglobina, transaminaza glutamic-oxalacetică (TGO), lactat dehidrogenaza (LDH), fiecare dintre acestea având o dinamică de apariție şi dispariție din sânge specifică.

Troponinele cardiace, proteine cuprinse în aparatul contractil al cardiomiocitului, sunt markerii preferați în determinarea prezenței injuriei miocardice întrucât au specificitate şi sensibilitate mai mare decât enzimele cardiace tradiționale precum creatinkinaza (CK) cu izoenzima miocardica (CK-MB). Sensibilitatea mare a testelor de detecție a troponinei permite depistarea injuriei miocardice la mai mult de o treime din pacienții cu sindrom coronarian acut la care nu se înregistreaza creşteri ale CK-MB. În acest context, se apreciază că mioglobina nu este suficient de sensibilă şi specifică pentru detecția leziunii miocardice, acest marker nefiind recomandat pentru diagnosticul de rutină şi stratificarea riscului în sindroamele coronariene acute.

Creşterea troponinelor reflectă injurie miocardică ireversibila produsă tipic prin embolizarea distală a cheagurilor bogate în plachete de la nivelul unei plăci aterosclerotice complicate. Nu există diferențe semnificative între importanța prognostică a troponinei T şi I. Creşterea troponinelor cardiace constituie cel mai bun biomarker predictiv pentru mortalitate şi infarct miocardic recurent la 30 zile . De asemenea, valoarea prognostică a troponinelor a fost confirmată şi în urmarirea pacienților pe termen lung (peste un an). Creşterile de troponină constituie un element util în selectarea strategiei terapeutice adecvate la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST.

La pacienții cu infarct miocardic acut creşteri ale troponinei miocardice se detecteaza în primele 3-4 ore de la debut. Valori crescute ale troponinelor pot persista până la 10-14 zile. În sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST se pot totuşi înregistra doar creşteri minore ale valorilor troponinei care pot fi detectabile doar în primele 48-72 ore. De reținut însă că un singur test de troponina negativ nu este suficient pentru excluderea injuriei miocardice. Sunt necesare determinari seriate la 6-12 ore şi după fiecare episod de durere toracică prelungită.

Există şi teste rapide, calitative care pot surprinde creşterea patologica a troponinelor serice şi care pot fi folosite orientativ, în departamentele de urgență, atunci când laboratorul central nu poate oferi un rezultat cantitativ în primele 60 minute. Citirea rezultatelor acestor teste se face vizual, rezultând variabilitatea observator dependentă. Valoarea acestor teste este crescuta atunci când sunt pozitive; atunci când suspiciunea clinică este înaltă, testele negative trebuie repetate la un interval de timp şi confirmate prin valorile date de laboratorul central.

Diagnosticul diferențial al creşterilor de troponină

Trebuie ştiut faptul că există şi alte condiții amenințătoare de viață manifestate prin durere toracica anterioară şi care se pot însoți de creşteri de troponină. În rândul acestora trebuie menționate în special *anevrismul disecant de aorta* şi *embolia pulmonara*. Alte situatii caracterizate prin injurie miocardică de origine noncoronariană şi în care se pot înregistra creşteri de troponină pot fi:

- *insuficiența cardiacă acută sau cronică*
- *cardiomiopatie hipertrofică*
- *contuzia miocardică, cardiostimularea cardiacă, procedurile de ablație a aritmiilor, cardioversia, biopsia endomiocardică.*
- *miocardita*
- *criza hipertensiva*
- *tahi sau bradiaritmii*
- *hipotiroidism*
- *boli infiltrative: amiloidoza, hemocromatoza, sarcoidoza*
- *accidente vasculare ischemice sau hemoragice*
- *toxicitatea drogurilor: adriamicina, 5-fluorouracil*

Teste fals pozitive de troponină apar în *boli ale mușchilor scheletici şi în insuficiența renală cronică,* la valori ale creatininei de peste 2,5 mg/dl.

Dacă determinarea troponinei nu este disponibilă, alternativa cea mai bună este măsurarea izoenzimei miocardice a **creatinkinazei (CK-MB).** Creşterile detectabile de CK-MB sunt înregistrate după 4-6 ore de la debutul infarctului; valorile sale cresc rapid atingând un vârf la 16-24 de ore de la debutul infarctului după care nivelele scăd până la normalizare în decurs de 48-72 ore. Valorile constant crescute nu se datoresc de regulă necrozei miocardice, acest comportament fiind mai degraba specific pentru o suferință a mușchilor scheletici. De asemenea, un raport CK-MB masă/activitate CK-MB de 2,5 este sugestiv mai degrabă pentru eliberare de la nivelul miocardului decât de la nivelul

musculaturii scheletice. Un nivel absolut CK-MB2 mai mare de 1 U/L sau un raport de CK-MB2/CK-MB1>2,5 au o sensibilitate de a diagnostica infarctul miocardic acut de 46,4% la 4 ore și de 91,5% la 6 ore de la debutul bolii.

Utilitatea markerilor de inflamație sistemică în sindroamele coronariene acute

Comportamentul şi semnificația mai multor markeri de inflamatie sistemică (numărul de leucocite, VSH, fibrinogenul, proteina C reactivă), au fost investigate în ultimii ani în sindroamele coronariene acute. Între aceştia, o atenție deosebită a primit proteina reactivă C(proteină eliberată de ficat ca răspuns la un proces inflamator), masurată prin reacții de înaltă sensibilitate (hsCRP). Deşi nespecifice pentru un sindrom coronarian acut, creşterile de proteina C reactivă au valoare prognostica pe termen scurt şi lung. Valori ale proteinei C reactive de peste 15 mg/dl la pacienți cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST se asociază cu rate crescute ale mortalității la 14 zile inclusiv la pacienții cu valori negative ale troponinei (TIMI 11A). Nivele crescute de proteina C reactiva se asociază cu rate mai mari de mortalitate atât în timpul evenimentului acut cât şi pentru perioada de 4 ani imediat următoare (FRISC). Acest fapt a fost observat şi in cohortele de pacienți supuşi angioplastiei elective. Persistența nivelelor crescute de proteina C reactivă după un eveniment coronarian acut sugerează un prognostic mai rezervat. Astfel, nivele crescute de proteina C reactivă evidențiate la 30 zile posteveniment au fost semnificativ predictive pentru evenimente ischemice recurente (studiul PROVE IT). Din aceste motive, determinarea proteinei C reactive trebuie făcută în dinamică, atât imediat dupa debutul sindromului coronarian cât şi la distanță de acesta.

Utilitatea markerilor de activare neuroumorala

Peptidele natriuretrice sunt secretate la nivelul miocardului atrial (A-type Natriuretic Peptide, ANP) sau ventricular (B-type Natriuretric Peptide sau BNP) inițial sub forma unor prohormoni (pro-ANP şi proBNP), care sunt scindați în circulație în peptide biologic active precum ANP sau BNP şi fragmente N terminale (NT pro ANP şi NT pro-BNP). Eliberarea de ANP se face din granulele de depozitare în timp ce producerea de BNP este reglată prin expresie genică modulată de diverse condiții. Între acestea, creşterea tensiunii în ”peretele” miocardic (creşterea ”wall stressului”) constituie stimulul principal de eliberare a acestor peptide care, odată ajunse in circulație, induc vasodilatatie, natriureză, inhibarea sistemului renină angiotensină aldosteron şi a sistemului nervos simpatic.

În diversele afecțiuni cardiace creşterile de BNP şi NT pro BNP sunt proporțional mai mari decât cele de ANP sau NT pro ANP. BNP şi NT pro-BNP sunt markeri cu sensibilitate mare in detecția disfuncției de ventricul stâng. La pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST la care se înregistrează nivele mari de BNP şi NTpro- BNP rata mortalității este de 3-5 ori mai mare comparativ cu pacienții cu nivele mai joase. Aceste valori se asociază puternic cu riscul de deces chiar şi după ajustare pentru vârstă, clasă Killip şi fracția de ejecție a ventriculului stâng. Valorile determinate la câteva zile de la debutul simptomelor au valoare predictivă superioară comparativ cu măsuratorile de la debut.

Utilitatea acestor markeri constă în primul rând în determinarea prognosticului pe termen lung, având utilitate mai limitată în stratificarea inițială a riscului şi alegerea opțiunii terapeutice adecvate.

Alte metode de diagnostic sunt:

III.4.3. ECOCARDIOGRAFIE (VEZI CAP. I ȘI IV)

III.4.4.METODE IMAGISTICE (SCINTIGRAFIE, RMN, CT - VEZI CAP I ȘI IV)

III.4.5. ASPECTE ANGIOGRAFICE CARACTERISTICE ÎN SCA

Extensia bolii coronare în SCA fără supradenivelare de segment ST a fost evaluată în brațul invaziv al studiului TACTICS-TIMI 18 în care toți pacienții au făcut coronarografie în faza acută. Dintre aceştia 34% au avut boală coronariană trivasculară (definită prin existența unor stenoze coronare aterosclerotice de peste 50%), 28% au avut boală bivasculară şi 26% boală monovasculară. 13% din pacienții studiați nu au avut nici o stenoză coronară de peste 50%, iar 5-10% au avut leziuni de trunchi comun. Date similare au fost raportate în registre mari pe populație neselectată cu SCA. Femeile și rasele non-caucaziene cu SCA au boală coronară mai puțin extensivă; aceştia au de asemenea mai frecvent manifestări de SCA cu coronare mari subepicardice angiografic normale. Aceasta sugerează fie dificultatea diagnosticului corect de SCA la aceste categorii de pacienți, fie mecanisme fiziopatologice diferite

de producere a ischemiei miocardice. Pacienții cu coronare angiografic normale pot avea ateroscleroză coronară extensivă la ecografie intravasculară cu prezența de plăci instabile multiple care nu afectează lumenul vascular datorită remodelării pozitive a vasului.

O treime dintre pacienții SCA fără leziuni stenozante angiografic au afectarea fluxului coronar cu reducerea vitezei de umplere a patului vascular (flux TIMI 2), care se asociază cu disfuncția microvasculară; prognosticul acestor pacienți este foarte bun cu terapie medicamentoasă.

Pacienții cu angină instabilă au afectare coronariană la coronarografie mai puțin gravă decât cei cu NSTEMI. Aspectul angiografic tipic al leziunii responsabile de SCA este acela al unei stenoze excentrice de severitate variată, uneori ulcerată (substanța de contrast depășește în exterior conturul vasului) cu imagine radiotransparentă mobilă în fluxul sanguin. Aceste aspecte reprezintă placa de aterom ulcerată, prezența de tromb sau ambele asociate. Imaginile de neclaritate sau neomogenitate a lumenului vascular la injectarea de substanță de contrast sunt considerate a semnifica prezența de tromb, deși cu specificate mai redusă decât imaginile radiotransparente mobile. Pacienții cu tromb vizibil la angiografie au flux coronarian mai rău și prognostic mai prost față de cei cu SCA care se prezintă numai cu imaginea stenozei coronare.

Fluxul coronar apreciat angiografic este deteriorat în SCA, deși la prima vedere poate fi încadrat în clasa TIMI 3. Aplicarea criteriilor angiografice mai sensibile decât clasificarea TIMI, cum sunt "TIMI frame count" și clasificarea după "blush-ul" miocardic, evidențiază disfuncția microvasculară, se asociază cu creșterea troponinei și cu prognostic infaust.

Indicațiile coronarografiei în SCA sunt stabilite pe baza determinării riscului vital (1). Coronarografia este indicată la pacienții cu SCA și risc intermediar sau mare de deces sau IM non-fatal (🖹 Tabelul 3)din subcapitolul "definiția și clasificarea SCA"), care trebuie internați pentru tratament intensiv. Lipsa răspunsului la tratament medicamentos intensiv sau recurența fenomenelor ischemice reprezintă indicații absolute pentru coronarografie. Pacienții stabilizați sub tratament medicamentos optimal pot urma o strategie invazivă sau una conservatoare precoce. Strategia invazivă precoce presupune realizarea coronarografiei în primele 48h de la internare după stabilizarea medicamentoasă a SCA. Strategia conservatoare precoce presupune realizarea coronarografiei numai la pacienții stabilizați care prezintă criterii de risc înalt (revascularizare precedentă, FEVS<50%, prezența de aritmii ventriculare maligne, risc înalt pe baza studiilor neinvazive). În prezent se consideră că strategia invazivă precoce după 24h de tratament medicamentos (aspirină, clopidogrel, heparină) este utilă și eficientă pentru reducerea complicațiilor ischemice.

Indicațiile de **clasă I** pentru coronarografie în SCA sunt:

1. risc intermediar sau înalt pentru deces sau infarct miocardic non-fatal la pacienții cu angină instabilă refractară la tratament medicamentos optim sau cu simptome recurente după stabilizarea inițială. Se recomandă coronarografia de urgență (nivel de evidență: B)
2. risc înalt pentru deces sau infarct miocardic non-fatal la pacienții cu angină instabilă. Se recomandă coronarografia de urgență (nivel de evidență: B)
3. riscul înalt sau intermediar în angina instabilă care se stabilizează după tratamentul inițial (nivel de evidență: A)
4. angina instabilă cu risc inițial redus, care la teste neinvazive ulterioare se dovedește a avea risc înalt (nivel de evidență: B)
5. suspiciunea de angină Prinzmetal (nivel de evidență: C)

Indicații de clasă IIa nu sunt.

Indicațiile de **clasă IIb** pentru efectuarea coronarografiei în SCA sunt următoarele:

1. angina instabilă cu risc redus pe termen scurt, fără criterii de risc înalt la testele neinvazive (nivel de evidență: C)

Indicațiile de **clasă III** pentru realizarea coronarografiei în SCA sunt:

1. durerea toracică recurentă sugestivă de angină instabilă fără semne obiective de ischemie și cu o coronarografie normală în ultimii 5 ani (nivel de evidență: C);

angina instabilă la pacienții care nu sunt candidați pentru revascularizare coronară sau la pacienții la care revascularizarea coronară nu schimbă calitatea sau durata vieții (nivel de evidență: C)

III.5. PARTICULARITĂȚI ÎN TRATAMENTUL SINDROAMELOR CORONARIENE ACUTE FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

III.5.1. METODELE GENERALE NONFARMACOLOGICE

Pacienții cu sindrom coronarian acut trebuie monitorizați și evaluați continuu în Departamentul de Urgențe și, ulterior, în Unitatea de Supraveghere Coronariana. Primele măsuri aplicate constau în :

- » repausul la pat.
- » monitorizare clinică, ECG şi a tensiunii arteriale.
- » prinderea unei linii venoase stabile.
- » administrare de oxigen în cazul prezentei cianozei, a ralurilor de stază pulmonară şi a tuturor situațiilor cu saturație în oxigen sub 92%.
- » sedarea durerii. De regulă, durerea din sindroamele coronariene acute nu răspunde la nitroglicerină, motiv pentru care este nevoie de administrare de morfină sau de mialgin. Conținutul unei fiole dintr-unul din cele două preparate va fi aspirat intr-o seringa de 10 ml şi completat cu 8 ml de ser fiziologic. Din amestecul astfel rezultat se administreaza 2 ml intravenos, doză care se poate repeta după 5 - 10 minute.
- » tratamentul anxietatii cu sedative, eventual în administrare intravenoasă (midazolam);

Condițiile patologice asociate responsabile de dezechilibrul dintre aportul și consumul miocardic de oxigen precum anemia, febra, tahiarimiile trebuie identificate rapid și tratate prin măsuri specifice.

III.5.2. MEDICAȚIA ANTIISCHEMICA (NITRAȚI, BETABLOCANTE, BLOCANTE DE CALCIU)

Nitrații

Efectele antiischemic ale nitraților se bazează în primul rând pe acțiunea venodilatatoare care conduce la scăderea presarcinii și a volumului telediastolic fapt care conduce la scăderea consumului miocardic de oxigen. Suplimentar, nitrații realizează coronarodilatație atât a vaselor normale cât și a celor aterosclerotice și cresc fluxul colateral coronarian. În ghidurile actuale, nitrații sunt menționați ca având indicație de clasa I nivel de evidență C. Această indicație se bazează pe studii observaționale, mai mici . Nu există studii randomizate placebo-controlate care să confirme beneficiile acestei clase de medicamente atât în tratarea simptomatologiei cât și in reducerea incidenței evenimentelor cardiace majore.

Nitrații pot fi administrați pe cale orală, sublingual, sau intravenos, în absența contraindicațiilor (hipotensiune, pacienți care urmează tratament cu inhibitori de fosdodiesterază); administrarea în perfuzie intravenoasa se face în doze progresiv crescânde: doza inițială este de 10 μg/min, doză care poate fi crescută pâna la 120 μg/min în funțtie de toleranța pacientului. După controlul simptomatologiei, de regulă după 12-24 ore, se trece la administrarea preparatelor orale sau cu eliberare transdermică. Pentru a se evita toleranța la nitrați, preparatele orale sau transdermice trebuie administrate discontinuu.

Alternativ, se pot utiliza substanțe nitrat-like precum sydnonimine sau activatori ai canalelor de potasiu (nicorandilul).

Betablocantele

Mecanismul antiischemic principal al acestor substanțe constă in blocarea ß1 receptorilor adrenergici de la nivelul celulei miocardice cu reducerea consumului miocardic de oxigen urmare a reducerii frecvenței cardiace, a contractilitații și stressului parietal. Din aceste motive, beta-blocantele sunt recomandate în special la pacienții cu

hipertensiune arterială și tahicardie. Partial, betablocantele produc și creșterea fluxului coronarian in ariile ischemice prin creșterea duratei diastolei și implicit amelioarea timpului de perfuzie coronariană.

Dovezile în ceea ce privește efectul benefic al betablocantelor în angina instabilă se bazează pe un număr redus de trialuri clinice randomizate, pe considerente fiziopatologice și pe extrapolarea datelor din angina stabilă și din infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. O metaanaliză a sugerat faptul că tratamentul cu betablocante în angina instabilă impiedica progresia acesteia spre infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST in 13% din cazuri . Ghidurile actuale indică beta-blocantele cu clasa de recomandare I și nivel de evidenta B .

Nu există dovezi științifice care să favorizeze un anumit beta-blocant. Practic poate fi folosit orice betablocant cardioselectiv. Cele mai utilizate sunt metoprololul și atenololul. Dozele utilizate în administrarea orală (50-200 mg/zi) trebuie să scădă frecvența cardiacă de repaus la 50-60/min. Pacienții cu antecedente de astm sau bronhopneumopatie cronica cu sindrom obstructiv semnificativ, cei cu tulburări de conducere atrioventriculară (bloc atrioventricular de grad II sau III), precum și cei cu disfunctie sistolica acuta de ventricul stâng constituie contraindicații pentru administrarea de betablocante. Dacă episodul de angină instabilă apare sub tratament cronic cu betablocante, acestea nu trebuie intrerupte, existând riscul apariției fenomenului de rebound.

Blocantele canalelor de calciu

Blocantele canalelor de calciu sunt substanțe vasodilatatoare, unele dintre ele având și efecte asupra conducerii atrioventriculare și frecvenței cardiace. Cele trei subclase de blocante calcice au formule biochimice diferite și efecte farmacologice diferite: dihidropiridinele (precum nifedipina sau amlodipina), benzotiazepinele (precum dialtiazemul) și fenilalkilaminele (precum verapamilul). În cadrul aceleiași subclase, diversele droguri au acțiune diferită în ceea ce privește vasodilatația, descreșterea contrctilității miocardice, încetinirea conducerii atrioventriculare sau scăderea frecvenței cardiace. Nifedipina și amlodipina produc vasodilatia periferică cea mai accentuata, în timp ce diltiazemul este cel mai puțin vasodilatator. Verapamilul are efectul cronotrop și dromotrop negativ cel mai accentuat, pe când dihidropiridinele sunt lipsite de aceste efecte. Toate subclasele, produc în schimb același grad de coronarodilatație. Implicit, acțiunea antiischemică a acestei clase rezultă în grade variabile atât din descreșterea consumului miocardic de oxigen cât și din creșterea gradului de perfuzie coronariană. Cele mai utilizate la aceasta categorie de pacienți sunt diltiazemul în doze de 90-240 mg/zi și amlodipina în doze de 5-10 mg/zi.

Utilizarea blocantelor calcice în sindromul coronarian acut este ilustrată în câteva studii mici rândomizate. În general aceste droguri au efecte de reducere a simptomatologiei, echivalente cu cele ale betablocantelor, însa administrate în monoterapie în angina instabilă nu previn dezvoltarea infarctului miocardic și nici nu reduc mortalitatea. Mai mult, nifedipina administrată singura se asociază cu o tendința în creșterea ratei mortalității la pacienți cu sindroame coronariene acute. În asociere cu metoprololul, nifedipina duce la o scădere a incidenței fenomenelor ischemice recurente. Pe da altă parte, există dovezi în favoarea unui rol protector al diltiazemului în infarctul miocardic acut fără supradenivelare de segment ST.

Această clasă de medicamente are un rol aparte în tratamentul anginei vasospastice prin cuparea coronarospasmului care constituie mecanismul fiziopatologic principal în această formă clinică de sindrom coronarian acut.

În consecință, blocantele de calciu sunt considerate a treia linie de medicație antiischemică fie în asociere cu beta blocante și nitrați, fie singure sau în asociere cu nitrații la pacienții cu contraindicații pentru betablocante precum și la pacienții cu angina vasospastică (clasa I nivel de evidenta B). *Nifedipina sau alte dihidropiridine nu trebuie utilizate însă decât in combinatie cu betablocantele.*

III.5.3. MEDICAȚIA ANTITROMBOTICĂ

Antiagregantele plachetare

Dat fiind rolul central al plachetelor în fiziopatolgia sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, tratamentul antiagregant plachetar trebuie instituit imediat după diagnostic, în faza acută, și continuat ulterior indefinit pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice recurente.

Medicația antiagregantă plachetară utilizată actual interceptează mai multe verigi ale procesului complex de activare și agregare plachetară incluzând: inhibarea ciclooxigenazei 1 (aspirina), inhibarea agregegarii ADP mediate prin tienopiridine (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel), inhibarea receptorilor de GP IIb/IIIa (tirofiban, eptifbatida, abciximab).

Aspirina (acidul acetilsalicilic)

Aspirina inhibă ireversibil COX-1, limitând formarea de tromboxan A2, un puternic agent agregant plachetar. Dovezi din trei trialuri arată că administrarea aspirinei în angina instabilă reduce progresia spre infarct miocardic şi mortalitatea . Metaanaliza Antithrombotic Trialists Collaboration arată o reducere cu 46% a evenimentelor vasculare prin utilizarea aspirinei în doze de 75-150 mg ( ). O altă metaanaliză a arătat reducerea evenimentelor vasculare cu 53%.

Ghidurile europene de tratament în NSTEMI recomandă *aspirina la toți pacienții fără contraindicatii într-o doză inițiala de 160-325 mg. (clasa I nivel A) și într-o doză de menținere de 75-100 mg/zi pe termen lung (clasa I nivel A).*

Cele mai frecvente efecte adverse apărute sub tratamentul cu aspirină sunt fenomenele de intoleranță gastro-intestinală (5-40% din pacienți). Hemoragiile gastrointestinale par a avea incidență mai mare la doze mai mari, necesitând întreruperea tratamentului în 0,93% din cazuri.( ). Alte reacţii adverse, cu frecvenţă mai redusă sunt: reacţii alergice, inclusiv exacerbarea afecţiunilor respiratorii cronice, rash cutanat; şocul anafilactic este extrem de rar.

Un alt aspect legat de administrarea aspirinei se refera la rezistența la tratament, tradusă la diverse nivele prin incapacitatea de protecție împotriva fenomenelor trombotice, incapacitatea de a prelungi timpul de sângerare sau de a reduce formarea de TX A2, afectarea unor teste de agregabilitate *in vitro.* Sunt descrise trei mecanisme potențiale care ar explica rezistența la aspirină: expresie tranzitorie a COX-2 în plachete nou formate, surse extraplachetare de TX A2 , interferența cu antiinflamatorii nonsteroidiene.

Clopidogrelul

Antagoniștii de receptori de ADP P2Y12, ticlopidina şi clopidogrelul au acțiune puternică de inhibare a agregării plachetare; ticlopidina are eficiență comparabilă cu aspirina, dar datorită intoleranței gastrointestinale, a reacțiilor alergice şi mai ales a incidenței relativ mari (1%) a neutropeniei şi trombopeniei, utlizarea ei a fost abandonată.

Clopidogrelul are avantajul unei bune tolerabilități, nedeterminând practic neutropenie şi determinând foarte rar trombocitopenie. Clopidogrelul este practic un compus inactiv, pentru activare necesitând a fi oxidat de citocromul hepatic P450.

Trialul CURE a demonstrat că asocierea clopidogrelului în doză initială de 300 mg şi ulterior de 75 mg/zi la aspirină (75-325 mg. zilnic) la pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST conduce la o scădere semnificativă a ratei de deces cardiovascular, infarct miocardic nonfatal sau accident vascular cerebral comparativ cu pacienții tratați numai cu aspirină (9,3 vs 11,4% p<0.001) . Beneficiul a fost evident atât precoce, în primele 24 ore (înregistrându-se o scădere cu 34% a riscului de deces cardiovascular, infarct miocardic acut sau de accident vascular cerebral) cât şi in urmărirea pe 12 luni.

La rândul său, trialul CAPRIE a raportat faptul că, clopidogrelul 75 mg zilnic a redus cu 8,7 % riscul relativ la pacienți cu boala aterosclerotică coronariană, cerebrală sau periferică documentată comparativ cu aspirina 325 mg zilnic, fără diferențe semnificative în incidența complicațiilor hemoragice.

Un număr de studii mici au subliniat necesitatea utilizării unor doze mai mari de încărcare cu clopidogrel 600 mg pentru obținerea unui efect mai rapid, mai ales in cazul abordării prin tratament invaziv a pacientului. Rezultate definitive în ceea ce privește raportul risc-beneficiu în aceste situatii vor fi oferite de trialuri clinice în desfașurare.

În concluzie, în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST clopidogrelul trebuie administrat la:

- » toți pacienții, într-o doză inititială de încărcare de 300 mg urmată de o doza de menținere de 75 mg/zi (I-A). Tratamentul cu clopidogrel trebuie menținut timp de 12 luni dacă nu există un risc excesiv de sângerare. (I-A).
- » La toți pacienții cu contraindicații pentru administrarea de aspirină (I-B).
- » La pacienții tratați prin proceduri invazive, se recomandă utilizarea unei doze de încărcare de 600 mg pentru obținerea mai rapidă a unei inhibiții a funcției plachetare.(IIa-B).

Principalul risc al tratamentului cu clopidogrel îl constituie hemoragiile, cu atât mai mult că nu există încă un antidot cunoscut al inhibitorilor de receptori plachetari de ADP; rezultatele din studiul CURE arată o creştere a ratei hemoragiilor majore la pacienții tratați cu clopidogrel, dar cu o creştere nesemnificativa statistic a celor fatale. Ratele de hemoragie au fost mai mari la pacienți supuși intervenției chirugicale de revascularizare care nu au întrerupt

tratamentul cu clopidogrel cu mai putin de 5 zile înainte de intervenţia chirurgicala. De aceea *se recomandă amânarea intervenţiei chirurgicale de by-pass aortocoronarian cu 5 zile la toţi pacienţii pretrataţi cu clopidogrel, atunci când situatia clinică permite. (IIa-C).* Cu toate acestea, beneficiile tratamentului cu clopidogrel sunt superioare riscurilor la toţi pacienţii cu sindroame coronariene acute.

Rezistenţa la tratamentul cu clopidogrel este actualmente un fenomen mult discutat. Mecanismele rezistenţei la clopidogrel sunt încă controversate. Deşi studii clinice mai mici au arătat o rată a evenimentelor mai mare asociată cu un nivel mai redus de agregabilitate plachetara, există puţine evidenţe care să susţina eşecul tratamentului cu clopidogrel. Din aceste motive, clinicienii apelează uneori la creşterea sau ajustarea dozelor de clopidogrel.

Prasugrelul

Utilizarea prasugrelului în sindroamele coronariene acute porneşte de la premiza unei inhibiţii mai potente a receptorului plachetar şi implicit unei eficienţe clinice crescute. Studiul TRITON TIMI 38 a comparat prasugrelul în asociere cu aspirina cu clopidogrelul în asociere cu aspirina la pacienţi cu sindroame coronariene acute revascularizaţi intervenţional. În comparaţie cu clopidogrelul, tratamentul cu prasugrel la această categorie de pacienţi s-a asociat cu o reducere de 19% a riscului relativ de apariţie a decesului de cauză cardiovasculară, infarctului miocardic nonfatal sau a accidentelor vasculare cerebrale pe perioada de urmărire de 15 luni. Altfel spus, la fiecare 1000 pacienţi tratati cu prasugrel au fost prevenite 23 infarcte miocardice acute în comparaţie cu clopidogrelul. Toate aceste efecte clinice favorabile au fost însă obţinute cu presul unei rate mai mari a hemoragiilor majore, incluşiv fatale, în special în grupul pacienţilor vârstnici, a celor cu greutate redusă şi a celor cu antecedente de accident vascular cerebral ischemic.()

Prasugrelul nu este inclus actualmente în ghidurile de tratament în sindroamele coronariene acute, dar datorită eficienţei clinice crescute se discută minimizarea riscurilor hemoragice prin selecţia corespunzătoare a pacienţilor trataţi cu acest antiagregant plachetar nou.

Inhibitorii de receptori de glicoproteină IIb/IIIa

Inhibitorii de receptori de glicoproteină IIb/IIIa aprobaţi la ora actuală sunt abciximab, un fragment de anticorp monoclonal, eptifibatida, un peptid ciclic şi tirofibanul, un inhibitor peptidomimetic. Cu toţii blochează calea finală, comună activării plachetelor, prin legare de fibrinogen şi de factorul von Willebrand, inhibând formarea punţilor între trombocitele activate. Eptifibatida şi tirofibanul au timp de înjumătăţire scăzut, abciximabul având o durată de eliminare din circulaţie mai mare.

Ca reacţii adverse se descrie trombocitopenia cu incidenţă rezultată din diversele studii relativ similară cu cea aparută la administrarea de heparină. Este mai frecventă în cazul abciximabului decât în cazul eptifibatidei sau tirofibanului.

Principalele regimuri terapeutice rezultate din studiile cu inhibitori de receptori de glicoproteină IIb/IIIa sunt:

Abciximab-0,25 mg/kgc bolus intravenos urmat de perfuzie intravenoasă continuă 0,125 μg/kgc/min timp de 12-24 ore (maximum 10μg/min).

Eptifibatida 180 μg /kgc bolus intravenos (al doilea bolus la 10 min dupa angioplastie) urmat de perfuzie intravenoasă continuă de 2 μg/kgc/min timp de 72-96 ore

Tirofiban 0,4 μg/kgc/min intravenos timp de 30 minute urmat de perfuzie intravenoasă continuă 0,10 μg/kgc/min timp de 48-96 ore.

Rezultatele privind utilizarea acestora ca tratament antiagregant în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST diferă funcţie de strategia terapeutică adoptată- conservatoare sau invazivă.

O metaanaliză referitoare la utilizarea inhibitorilor de receptori de glicoproteină IIb/IIIa în sindroamele coronariene acute cu tratament în principal conservator, a arătat o reducere cu 9% a riscului de deces sau infarct miocardic la 30 zile. Reducerea riscului a fost şi mai evidentă la grupurile de pacienţi cu risc înalt (pacienţi diabetici, pacienţi cu troponina pozitivă şi subdenivelare de segment ST). Riscul de hemoragii majore a fost crescut, dar fără creştere semnificativă a incidenţei hemoragiilor intracraniene.

Pentru abciximab nu există la ora actuală date care să justifice utilizarea sa în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST tratate conservator. Utilizarea eptifibatidei la aceeaşi categorie de pacienţi, în asociere cu aspirina şi heparina nefracţionată se asociază cu o reducere semnificativă statistic a incidenţei deceselor şi infarct miocardic nonfatal la 30 zile care se menţine şi la 6 luni, dar cu riscul unui exces de hemoragii majore.

Tirofibanul în asociere cu heparina este mai eficient comparativ cu heparina singură în reducerea riscului de deces şi evenimente ischemice în faza acută şi la interval de 6 luni, fără să se inregistreze o creştere semnificativă statistic a incidenței hemoragiilor majore.

În aceste comdiții, ghidurile recomandă *utilizarea eptifibatidei şi a tirofibanului în tratamentul inițial, în fază acută, în asociere cu alte antiagregante plachetare la pacienți cu risc intermediar şi înalt, în mod particular la cei diabet, troponină pozitivă sau subdenivelare de segment ST pe electrocardiogramă (IIa-A).*

În ceea ce priveşte utilizarea inhibitorilor de receptori de glicoproteină IIb/IIIa la pacienții abordați intervențional sunt de discutat două aspecte: utilizarea acestora înainte de evaluarea invazivă şi continuarea tratamentului în timpul revascularizării (tip "upstream") sau administrare doar în timpul procedurii percutane, în laboratorul de cateterism. Eficiența şi siguranța celor două abordări a fost studiată comparativ în trialul ACUITY- TIMING , care a concluzionat faptul că utilizarea mai prelungită a inhibitorilor de receptori de glicoproteină IIb/IIIa de tip "upstream" oferă o protecție sporită de evenimentele ischemice față de utilizarea selectivă, dar cu un exces în ceea ce priveşte riscul de hemoragii majore.

În practica clinică de rutină, sunt mai frecvente cazurile în care pacienții sunt admişi în laboratorul de cateterism fără tratament prealabil cu inhibitori de receptori de glicoproteină IIb/IIIa. În această situatie, în cazul în care angioplastia devine necesară, utilizarea inhibitorilor de receptori de glicoproteină IIb/IIIa este recomandată pe baza rezultatelor din studiul ISAR REACT 2. În acest studiu abciximabul a fost administrat la pacienți pretratați cu aspirină şi clopidogrel 600 mg, rezultând o incidență semnificativ mai mica a deceselor, infarctului miocardic şi a necesarului de revasularizări la 30 zile comparativ cu placebo. Rezultatele au fost mai pronunțate la pacienți cu troponina pozitivă.

În concluzie, *pacienții care primesc tratament inţtial cu eptifibatidă sau tirofiban şi care urmează o procedură de revascularizare percutană, trebuie menținţti cu acelaşi tratament în timpul şi după angioplastie. (IIa-B)*

La pacienți cu risc înalt, care nu au primit tratament inițial cu inhibitori de receptori de glicoproteină IIb/IIIa şi care vor efectua angioplastie, abciximabul se recomandă imediat după efectuarea coronarografiei (I A). Utilizarea eptifibatidei şi tirofibanului la această categorie de pacienți nu este suficient de bine documentată (IIa-B).

Terapia asociată inhibitorilor de receptori de glicoproteină IIb/IIIa.

Inhibitorii de receptori de glicoproteină IIb/IIIa trebuie asociați cu tratament anticoagulant. Majoritatea trialurilor au utilizat heparina. În ultimul timp, o serie de studii au arătat că şi enoxaparina poate fi utilizată în asociere cu aceste droguri fără compromiterea eficienței.

În ceea ce priveşte asocierea cu tienopiridine, acestea nu au fost utilizate în primele trialuri cu inhibitori de receptori de glicoproteină IIb/IIIa. Tripla asociere de aspirină, clopidogrel şi inhibitori de receptori de glicoproteină IIb/IIIa nu este incă bine definită actualmente, dar mesajul privind eficiența sa în comparație cu dubla antiagregare plachetară rezultă din studiul ISAR REACT2.

Heparina nefracționata; heparinele cu greutate moleculară mică

Medicația anticoagulanta este utilizată în tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST inhibând producerea trombinei şi a activității acesteia. Există suficiente date care să demonstreze faptul că asocierea medicației antiagregante plachetare cu cea anticoagulantă este mai eficientă decât utilizarea fiecărui grup în parte, iar conform ghidurilor actuale de tratament al sindroamelor coronariene acute, *tratamentul anticoagulant este recomandat la toți pacienții, în asociere cu terapia antiagregantă (I-A).*

Heparina nefracționată se administrează de preferință pe cale intravenoasă întrucât absorbția în administrarea subcutanată este limitată. Fereastra terapeutică este îngustă, necesitând monitorizarea frecventă a timpului partial de tromboplastină activată (aPTT), care trebuie menținut la valori de 50-70 sec. (sau de 1,5 - 2,5 ori mai mare față de valoarea de referinta a laboratorului). La valori mai mari de aPTT creşte riscul hemoragic, fără obținerea unui efect antitrombotic suplimentar. Heparina nefracționată trebuie administrată imediat de la internare într-un bolus inițial de 60-70 UI/kgc (maxim 5000 UI) urmat de o perfuzie cu ritm de 12-15 UI/kgc/h (1000 UI/h). Tratamentul anticoagulant trebuie menținut 5-7 zile, lucru dificil de realizat dată fiind necesitatea administrării

intravenoase continue a heparinei şi monitorizarea frecventă a timpilor de coagulare, mai ales la această categorie de pacienți la care frecvent statusul clinic se imbunătățeşte dupa 24 ore permițând mobilizarea şi chiar externarea. După întreruperea perfuziei, efectul anticoagulant dispare relativ rapid în cateva ore, existând riscul de "rebound" trombotic, în ciuda administrării simultane de aspirină. Acest fenomen nu este valabil însă la pacienții revascularizati intervențional.

O metaanaliză efectuată pe şase studii randomizate a arătat că la pacienții cu angină instabilă utilizarea heparinei reduce rata infarctului miocardic şi a decesului cu 33% față de placebo ( ). În trialurile care au comparat heparina în asociere cu aspirina vs aspirina singură la pacienți cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST s-a observat un beneficiu al asocierii, cu prețul creşterii incidențelor hemoragiilor.

Incidența complicațiilor hemoragice este mică, dar în timpul tratamentului cu heparină trebuie monitorizat numărul trombocitelor, fiind descrise cazuri de trombocitopenie atât precoce (nonimuna) cât şi tardivă (după 5-7 zile – cu mecanism autoimun). Alte reacții adverse citate sunt cele de hipersensibilitate şi creşterea pasageră a transaminazelor.

În încercarea de a depăşi neajunsurile heparinei clasice, au apărut **heparinele cu greutate moleculară mică** (2000-10000 Da), cu acțiune predominantă pe factorul X activat, inhibând mai eficient generarea de trombină decât heparina. Avantajele administrării constau într-o absorbție aproape completă după o injectare subcutanată, un efect anticoagulant mai predictibil care nu necesita monitorizarea timpilor de coagulare şi o incidență mai rară a trombocitopeniei, prin interacțiune scăzuta cu factorul 4 plachetar .

În sindroamele coronariene acute, administrarea heparinelor cu greutate moleculară mică se face subcutanat, la 12 ore, în doze corelate cu greutatea pacientului; la pacienții cu risc înalt, se poate administra un bolus inițial intravenos. Eficiența terapeutică a heparinelor cu greutate moleculară mică se masoară în unități anti factor Xa, limitele terapeutice cu raport risc- beneficiu favorabil situându-se intre 0,6 şi 1 UI/ml. Riscul hemoragic este proporțional cu dozele administrate şi crescut la anumite subgrupuri de pacienți precum vârsta înaintată, sex feminin, greutate corporală scazută, afectarea funcției renale sau pacienți supuşi procedurilor intervenționale.

Eliminarea se face preponderent pe cale renală, de unde rezultă şi contraindicația de a administra heparinele cu greutate moleculară mică la pacienți cu insuficientă renală cu clearance la creatinina < 30 ml/min.

Datele obiective privind eficiența teraputică a heparinelor cu greutate moleculara mică în sindroamele coronariene acute sunt multiple şi se reflectă în rezultatele numeroaselor trialuri publicate în ultimii ani privind utilizarea acestora la pacienți tratați convențional sau revascularizați pe cale intervențională, în asociere cu diverse regimuri de antiagregante plachetare; la acestea se adaugă datele din registre .Unul dintre primele studii este FRISC, cu rezultatele publicate in 1996, utilizând dalteparina 120 U/kgc în administrare de două ori zilnic la pacienți tratați cu aspirină; administrarea acesteia s-a asociat cu o reducere substanțială a riscului de deces şi infarct miocardic şi cu o creştere modestă a incidenței complicațiilor hemoragice. Numeroase studii au evaluat eficiența heparinelor cu greutate moleculară mică în comparație cu heparina nefracționată la această categorie de pacienți. Dalteparina şi nadroparina s-au dovedit a fi la fel de eficiente față de heparina clasică la pacienți tratați cu aspirină, dar cu rezultate mai bune înregistrate la pacienții cu troponină pozitiva tratati cu dalteparină. Mulți clinicieni preferă enoxaparina (1 mg/kgc la 12 ore) pe baza rezultatelor studiilor ESSENCE şi TIMI-11B care au arătat superioritatea acesteia față de heparina nefracționată la pacienți tratați preponderent prin mijloace consevatoare. Durata tratamentului este de cca 5-8 zile (în medie 7 zile), sau cu alte cuvinte, într-o strategie conservatoare tratamentul cu heparine cu greutate moleculară mică poate fi menținut până la externarea pacientului. În schimb, anticoagularea poate fi sistată în primele 24 ore după revascularizare intervențională.

În ceea ce priveşte abordarea contemporană, intervențională, a sindroamelor coronariene acute, trialul SYNERGY a fost cel mai mare studiu care a comparat enoxaparina versus heparina nefracționată la pacienți cu o rată crescută de proceduri invazive, angioplastie cu implantare de stent sau utilizare de regimuri antiagregante plachetare complexe, incluzând aspirina, clopidogrelul sau inhibitorii de receptori de glicoproteină IIb/IIIa. Nu s-au constatat diferențe semnificative privind ratele de deces sau infarct miocardic acut la 30 zile în cele doua grupuri, dar cu o incidență mai mare a complicațiilor hemoragice la cei tratați cu enoxaparină.

O metaanaliză a trialurilor menționate precum şi a altor trei trialuri cu enoxaparină versus heparină nu a arătat diferențe semnificative privind ratele de deces la 30 zile (3% versus 3%; p= NS), dar cu o reducere semnificativă statistic privind rata de deces şi infarct miocardic acut la 30 zile în favoarea enoxaparinei (10,1 versus 11%). La 7 zile

postrandomizare nu au rezultat diferențe semnificative în incidența complicațiilor hemoragice sau a necesarului de transfuzii.

Datele din registre cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST confirmă de asemenea că utilizarea enoxaparinei la o cohortă neselecționată de pacienți poate duce la o scădere semnificativă a riscului de deces și infarct miocardic acut în comparație cu heparina.

În medicația antitrombotică, o categorie aparte o constituie **inhibitorii selectivi de factor Xa,** singurul produs disponibil la ora actuală fiind **fondaparina**, un pentazaharid de sinteză. Este un inhibitor al generării de trombină, fără a inhiba molecula de trombină per se. Are o biodisponibilitate de 100% în administrare subcutană și necesită administrare într-o singură doză zilnic, dat fiind timpul mai mare de injumătățire. Eliminarea pe cale renală face ca medicamentul să fie contraindicat la clearance al creatininei < 30 ml/h. Nu s-au raportat cazuri de trombocitopenie și nu este necesară monitorizarea nici unui parametru al coagulării în timpul tratamentului. Doza cu raport beneficiu – risc favorabil utilizată în sindroamele coronariene acute este de 2,5 mg în administrare unică zilnică pe cale subcutană.

Cel mai important studiu cu fondaparina în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST a fost OASIS 5 care a comparat eficiența fondaparinei 2,5 mg/zi cu enoxaparina 1 mg/kgc de două ori zilnic, administrate subcutan în medie 5 zile, maximum 8 zile. Ratele de deces, infarct miocardic acut sau ischemie recurentă la 9 zile au fost relativ similare în cele două grupuri, cu o incidență a complicațiilor hemoragice redusă la jumătate prin utilizarea fondaparinei. Endpointul compozit pivind ratele de deces, infarct miocardic acut, ischemie refractara sau hemoragii majore a fost în favoarea fondaparinei (7,3 % vs 9%). La 6 luni, ratele de deces, infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral ischemic au fost semnificativ mai mici in grupul tratat cu fondaparină comparativ cu cel tratat cu enoxaparină. Totuși, neajunsurile tratamentului cu fondaparina se reflectă la cazurile tratate intervențional prin incidența mai mare a trombozei de cateter în timpul angioplastiei, lucru evidențiat și in alte studii mai mici, de faza II cu fondaparină.

În ceea ce privește heparinele cu greutate moleculară mică altele decât enoxaparina, nu există dovezi la ora actuală privind eficiența lor în comparație cu fondaparina

Bazat pe aceste evidențe, tratamentul anticoagulant cu fondaparina poate fi utilizat într-o abordare conservatoare și trebuie menținut cel puțin 5 zile sau până la externarea pacientului; în timpul procedurilor de revascularizare intervențională fondaparina nu poate fi utilizată ca unic agent anticoagulant.

Antitrombinice directe

Această categorie de substanțe realizează efect anticoagulant prin legarea directă de trombină, inhibând transformarea fibrinogenului in fibrină. Ele prelungesc timpul de coagulare și timpul partial de tromboplastina activată, aceste teste fiind utilizate pentru monitorizarea efectului anticoagulant. Efectul anticoagulant este mai predictibil intrucât nu se leagă de proteinele plasmatice; de asemenea nu interacționează cu factorul plachetar 4 făcând trombocitopenia improbabilă. Actualmente sunt disponibile mai multe substanțe din acestă clasă precum: **hirudina, argatrobanul și bivaluridina.**

O metaanaliză a principalelor trialuri comparând inhibitorii direcți de trombină versus heparină nefracționată la pacienți cu sindroame coronariene acute a arătat o reducere semnificativă a incidenței evenimentelor precum deces, infarct miocardic acut la 30 zile în grupul tratat cu hirudina comparativ cu heparina. Totuși aceste diferente nu s-au pastrat în urmărirea pacienților pe termen lung și, in plus, hirudina utilizată ca prim tratament în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST s-a asociat cu o rată mai mare a incidențelor hemoragice. Prin urmare, utilizarea sa în acest context nu este recomandata.

În abordarea invazivă a pacienților, bivaluridină în asociere cu inhibitori de receptori de glicoproteină IIb/IIIa nu a fost inferioară tratamentului cu heparina în asociere cu receptori de glicoproteină IIb/IIIa în protecția față de evenimente ischemice în timpul procedurilor de angioplastie electivă, dar cu o incidență mai scăzută a complicațiilor hemoragice la cei tratați cu bivaluridină. În plus, bivaluridina singură și in asociere cu inhibitori de receptori de glicoproteină IIb/IIIa în timpul procedurilor de angioplastie la pacienți cu sindrom coronarian acut cu risc mediu-mare a fost testată în comparație cu heparina clasică sau heparine cu greutate moleculara mică în asociere cu inhibitori de receptori de glicoproteină IIb/IIIa în trialul ACUITY.Bivaluridina și heparina clasica sau heparinele

cu greutate moleculara mică s-au dovedit a avea eficiență similară în asociere cu tripla antiagregare plachetară. Rezultă că bivaluridina poate fi utilizată ca o alternativă a combinației de heparină nefracționată sau heparine cu greutate moleculară mică cu inhibitori de receptori de glicoproteină IIb/IIIa. S-a înregistrat o reducere semnificativă în incidența complicaîiilor hemoragice în brațul tratat cu bivaluridina singura, dar cu o incidență semnificativ mai mare a ratei evenimentelor ischemice la pacienții care nu au fost pretratați cu clopidogrel în acest braț.

În concluzie, bivaluridina poate fi recomandata ca o variantă de tratament anticoagulant la pacienți supuși procedurilor de angioplastie imediată sau electivă. Calea de administrare este intravenoasă, iar dozele utilizate sunt bolus intravenos de 0,1 mg/kgc urmat de perfuzie continuă cu ritm de 0,25 mg/kgc/h. Înaintea angioplastiei, se recomanda un bolus intravenos adițional de 0,5 mg/kgc, ritmul perfuziei fiind crescut la 1,75 mg/kgc/h. De asemenea, hirudina, bivaluridina și argatrobanul pot fi utilzate în tratamentul evenimentelor trombotice survenite în cadrul trombocitopeniei mediata imun, apăruta ca reacție adversă la tratamentul cu heparină.

În concluzie, tratamentul anticoagulant trebuie administrat la toate categoriile de pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST în asociere cu antiagregante plachetare, fiind disponibile mai multe clase medicamentoase: heparina nefracționată, heparinele cu greutate moleculară mică, fondaparina și bivaluridina. Selecția acestora depinde de strategia terapeutica aleasă (revascularizare urgentă sau "urgență amânată" sau terapie conservatoare) precum și de riscul evenimentelor hemoragice.

» În cazul adoptării unei strategii invazive de urgență se pot utiliza heparina nefracționată (I-C), enoxaparina (IIa-B) sau bivaluridina (I-B)

În situațiile mai puțin urgente, când urmează a se lua o decizie privind terapia conservatoare sau abordare invazivă ulterioară:

» *Fondaparina este recomandataîin baza profilului eficiență/ siguranță cel mai favorabil (I-A)*
» *Enoxaparina , deşi are profil eficiență/ siguranță mai redus ca fondaparina, se poate utiliza doar în cazul unui risc de sângerare redus (IIa-B)*
» *În cazul abordării invazive, tratamentul anticoagulant inițiat trebuie continuat în cazul utilizării heparinei nefracționate, a enoxaparinei sau a bivaluridinei; în cazul utilizării inițiale a fondaparinei este necesară administrare adițională de heparină nefracționată în doze standard. (IIa-C)*

III.5.4. TRATAMENTUL DE REVASCULARIZARE. PCI vs CABG

Tratamentul de revascularizare coronariană (PCI sau CABG) se face în SCA pentru ameliorarea prognosticului, reducerea simptomelor anginoase, prevenirea complicațiilor ischemice și ameliorarea capacității funcționale. Decizia de revascularizare după coronarografia diagnostică depinde în principal de anatomia coronară, dar și de durata de viață anticipată, funcția VS, comorbiditățile asociate, capacitatea funcțională, severitatea simptomatologiei și cantitatea de miocard viabil la risc ischemic succesiv. Este necesară judecata limpede și discriminatorie a cardiologului intervenționist pentru a decide care dintre leziunile stenozante identificate angiografic trebuie tratate. Decizia trebuie confirmată teoretic prin utilizarea testelor de semnificație funcțională în sala de cateterism ("pressure wire", Doppler intracoronar) în cazul stenozelor de severitate moderată sau a celor neinvazive de viabilitate miocardică (RMN, ecocardiografie de stress sau scintigrafie PET).

Datele provenite din registre retrospective și studii randomizate au demonstrat că **PCI** se poate realiza tehnic cu succes la majoritatea pacienților cu angină instabilă / NSTEMI. Complicațiile periprocedurale pot fi reduse marcat prin utilizarea inhibitorilor de GP 2b/3a la tratamentul standard compus din aspirină, clopidogrel, heparine și medicație anti-ischemică. Pretratamentul cu doze mari de statină reduce complicațiile intraprocedurale și ameliorează prognosticul intraspitalicesc al pacienților cu SCA, mai ales prin efectul anti-inflamator și stabilizator asupra plăcii vulnerabile. Pacienții cu boală multi-vasculară pot fi revascularizați complet cu stenturi farmacologic active. În prezent rata rapidă de progres a tehnologiei stenturilor active a depășit realizarea studiilor randomizate. În consecință există date insuficiente de alegere a terapiei ideale (PCI vs CABG) la pacienții cu SCA și boală multivasculară. Excepție fac pacienții cu diabet la care CABG este preferat la majoritatea pacienților cu boală multitronculară.

Recomandările privind **realizarea PCI în angina instabilă sau NSTEMI** sunt cele de mai jos (2).

Indicații de **clasă I**:

1. PCI precoce este recomandată la pacienții care nu au comorbidități severe, au leziuni tratabile prin PCI şi au criterii de risc înalt
2. PCI este recomandată în boala uni sau bivasculară, cu sau fără implicarea IVA proximale, cu o zonă mare de miocard viabil şi criterii de risc înalt la testarea neinvazivă (nivel de evidență: B)
3. PCI este recomandată în boala multivasculară cu anatomie coronară adecavată pentru angioplastie, cu FE-VS normală şi fără diabet zaharat (nivel de evidență: A)
4. inhibitorul de GP 2b/3a intravenos este în general recomandat la pacienții cu angină instabilă / NSTEMI la care se realizează PCI (nivel de evidență: A)

Indicațiile de **clasă IIa**:

1. PCI este rezonabilă pentru a trata leziunile focale sau multiple de grefă safenă la pacienții cu angină instabilă / NSTEMI sub trataent medicamentos şi care au risc operator mare la reintervenție (nivel de evidență: C)
2. PCI este rezonabilă în boala uni sau bivasculară, cu sau fără implicarea IVA proximale, cu o zonă moderată de miocard viabil şi ischemie inductibilă la testarea neinvazivă (nivel de evidență: B)
3. PCI poate fi benefică față de terapia medicamentoasă în boala uni-vasculară cu stenoză semnificativă de IVA proximală (nivel de evidență: B)
4. Utilizarea PCI este rezonabilă la pacienții cu angină instabilă / NSTEMI cu stenoză semnficativă de trunchi comun (> 50% din diametru) care sunt candidați pentru revascularizare, dar nu sunt eligibili pentru CABG sau necesită revascularizare urgentă pentru instabilitate hemodinamică (nivel de evidență: B)

Indicațiile de **clasă IIb**:

1. PCI poate fi luată în considerare pentru la pacienții cu boală uni sau multivasculară sub tratament medicamentos şi care au una sau mai multe leziuni dilatabile cu probabiliate redusă de succes, în lipsa caracterelor de risc înalt PCI este recomandată în boala uni sau bivasculară, cu sau fără implicarea IVA proxim (nivel de evidență: B)
2. PCI poate fi luată în considerare in boala bi sau tri-vasculară, stenoză semnificativă de IVA proximală, diabet zaharat tratat sau funcție anormală a VS, dacă leziunea este dilatabilă anatomic (nivel de evidență: B)

Indicații de **clasă III**:

1. PCI nu este recomandată la pacienții cu boală uni sau bivasculară fără stenoză semnificativă de IVA proximală şi fără simptome tipice sau atribuibile ischemiei miocardic şi care nu au semne ischemice la testele neinvazive (nivel de evidență: C)
2. În lipsa criteriilor de risc înalt asociate cu angina instabilă / NSTEMI, PCI nu este recomandată la pacienții care au boală uni sau multivasculară şi nu au început tratamentul medicamentos sau prezintă unul sau mai multe din criteriile:
   a. Au o zonă mică de miocard la risc (nivel de evidență: C)
   b. Toate leziunile sau leziunea presupus responsabilă de SCA are probabilitate redusă de succes (nivel de evidență: C)
   c. Risc înalt de morbiditate sau mortalitate periprocedurală (nivel de evidență: C)
   d. Stenoze coronare angiografic nesemnificative (< 50%) (nivel de evidență: C)
   e. Stenoză semnificativă de trunchi comun la pacienți operabili prin CABG (nivel de evidență: B)
3. PCI de rutină la pacienții stabili post – NSTEMI care au ocluzie cronică a vasului responsabil nu este indicată (nivel de evidență: B)

Indicațiile pentru **CABG** („coronary artery by-pass grafting") în ghidurile American Heart Association și American College of Cardiology au fost rescrise în 2007, în aceeași versiune de diagnostic și tratament a anginei instabile și a NSTEMI în care sunt expuse și recomandările pentru PCI (2). În general se consideră că pacienții cu risc înalt care au disfuncție sistolică a VS, diabet zaharat și boală multivasculară, cei cu boală bivasculară care afectează IVA proximală sau boala trivasculară severă sau stenoză de trunchi comun trebuie revascularizați chirurgical. Cu toate acestea unii pacienți pot fi candidați pentru PCI multivasculară cu stenturi farmacologic active. Astfel deseori în practică selecția între PCI și CABG la pacienții cu boală multivasculară fără diabet se bazează pe preferința pacientului, morfologia leziunilor și posibilitatea de revascularizare cât mai completă cu PCI (3).

Indicațiile de **clasă I**:

1. CABG este recomandat la pacienții cu stenoză semnificativă de trunchi comun (> 50%) (nivel de evidență: A)
2. CABG este recomandat la pacienții cu boală coronară trivasculară; avantajul pe supraviețuire este cel mai mare la cei care au disfuncție sistolică a VS (FE < 50%) (nivel de evidență: A)
3. CABG este recomandată la pacienții cu boală bivasculară şi stenoză semnficativă de IVA proximală care au funcție anormală a VS (FE < 50%) sau ischemie inductibilă la teste neinvazive (nivel de evidență: A)
4. CABG este recomandat la pacienții la care PCI nu este posibilă sau realizabilă optim şi care au ischemie continuă care nu răspunde la tratament medicamentos maximal (nivel de evidență: B)
5. CABG (sau PCI) este recomandat la pacienții cu boală uni sau bivasculară cu sau fără stenoză semnificativă de IVA proximală cu o zonă mare de miocard viabil la risc şi criterii de risc înalt la testarea neinvazivă (nivel de evidență: B)
6. CABG (sau PCI) este recomandat la pacienții cu boală multivasculară care au anatomie coronară bună, funcție sistolică normală şi nu au diabet zaharat

Indicațiile de **clasă IIa**:

1. la pacienții cu boală multivasculară CABG cu arteră mamară internă poate fi benefic față de PCI la pacienții tratați pentru diabet (nivel de evidență: B)
2. este rezonabil CABG cu arteră mamară internă la pacienții multivasculari şi diabet zaharat tratat (nivel de evidență: B)
3. repetarea CABG (sau PCI) este rezonabilă la pacienții su stenoze multiple de grafturi safene, mai ales a graftului venos implantat pe IVA (nivel de evidență: C)
4. CABG (sau PCI) este rezonabil la pacienții cu boală coronară uni sau bivasculară cu sau fără stenoze semnificative de IVA proximală cu o zonă moderată de miocard viabil şi ischemie inductibilă la teste neinvazive (nivel de evidență: B)
5. CABG (sau PCI) pot fi benefice față de tratamentul medicamentos la pacienții cu boală coronară univasculară şi stenoză semnificativă de IVA proximală (nivel de evidență: B)
6. CABG (sau PCI cu stentare) este rezonabilă la pacienții cu boală multivasculară şi ischemie miocardică simptomatică (nivel de evidență: B)

Indicațiile de **clasă IIb**:

1. CABG poate fi considerat la pacienții cu boală uni sau bivasculară care nu implică IVA proximală, cu o zonă moderată de miocard ischemic când PCI nu este nu este posibilă sau realizabilă optimal (dacă există o zonă mare de miocard viabil şi criterii de risc înalt la testele neinvazive, această recomandare devine de clasă I) (nivel de evidență: B)

Indicațiile de **clasă III**:

1. CABG (sau PCI) nu este recomandat la pacienții cu boală uni sau bivasculară fără stenoză semnificativă de IVA proximală care nu au simptome ischemice şi care nu dezvoltă ischemie la teste neinvazive

Revascularizarea precoce vs urgență amânată

În prezent există două atitudini în tratamentul de revascularizare al pacienților care prezintă un SCA, fie că este angină instabilă sau NSTEMI. În **strategia invazivă precoce** pacienții sunt trimiși în sala de cateterism pentru coronarografie și decizie de revascularizare (PCI sau CABG în funcție de anatomia coronară) în primele 48h de la internare. În **strategia conservatoare precoce** coronarografia este întârziată și este rezervată numai pacienților refractari la tratamentul inițial, care dezvoltă ischemie recurentă precoce sau care au criterii de risc înalt la teste neinvazive obținute înainte de externare. Astfel strategia conservatoare precoce este de fapt o strategie invazivă selectivă, bazată pe evoluția sub tratament medicamentos și pe criterii de risc evaluate prin teste convenționale.

Ambele strategii includ tratament antiagregant și anticoagulant agresiv. Partizanii strategiei invazive precoce susțin că prin utilizarea acesteia se obține o stratificare de risc definitivă și clară prin stabilirea extensiei bolii coronare; 10-15% din pacienții cu SCA nu au leziuni coronariene stenozante, iar cca 20% au boală multivasculară sau stenoze de trunchi comun care au prognostic foarte diferit. Susținătorii strategiei conservatoare precoce afirmă că stratificarea riscului poate fi făcută și pe criterii neinvazive cu complicații și inconveniente mai mici pentru pacient și cu costuri mai reduse.

Câteva studii randomizate mari realizate în ultimii 10 ani au comparat cele două strategii în SCA NSTEMI cu rezultate divergente. Patru dintre aceste studii (incluzându-l pe cel mai recent, ICUTUS) nu au demonstrat diferențe semnificative; celelalte 6 studii au arătat avantajul prognostic al strategiei invazive. Comparațiile între studii sunt dificile datorită heterogenității populației incluse și a schimbărilor rapide în tehnica revascularizării prin PCI. Pe baza acestor studii în prezent strategia invazivă precoce este astăzi recomandată la pacienții cu SCA în prezența modificărilor segmentului ST asociat cu troponină pozitivă sau care evoluează în primele 24h. Prezența altor indicatori de risc, cum sunt ischemia recurentă, insuficiența cardiacă congestivă sau șocul cardiogen sunt de asmenea indicatori de atitudine agresivă precoce. Pacienții care se prezintă cu SCA după revascularizare precedentă prin PCI în ultimele 6 luni sau CABG se consideră de asemenea pentru studiu angiografic precoce.

Conform ghidului în vigoare emis de American Heart Association și American College of Cardiology publicat în 2007 indicațiile privind strategia inițial conservatoare față de ce invazivă se suprapun în bună parte peste cele de realizare a coronarografiei și sunt următoarele (2):

Indicațiile de **clasă I**:

1. Strategia invazivă precoce (coronarografia cu intenția de revascularizare) este indicată în angina instabilă / NSTEMI la pacienții cu angină refractară sau instabilitate hemodinamică (fără comorbidități sau contraindicații pentru această procedură) (nivel de evidență: B);
2. Strategia invazivă precoce este indicată la pacienții cu angină instabilă / NSTEMI inițial stabilizați (fără comorbidități sau contraindicații pentru procedură) care au risc crescut de evenimente clinice (nivel de evidență: A);

Indicații de clasă IIa nu sunt.

Indicațiile de **clasă IIb** sunt următoarele:

1. La pacienții stabilizați inițial strategia conservatoare poate fi luată în considerare pentru pacienții cu angină instabilă / NSTEMI (fără comorbidități sau contraindicații pentru procedură) care au risc crescut pentru evenimente clinice inclusiv cei care au troponină pozitivă. Decizia de tratament inițial conservator față de cel inițial invaziv se poate lua în funcție de preferința medicului și a pacientului (nivel de evidență: C)
2. strategia invazivă poate fi rezonabilă la pacienții cu insuficiență renală cronică (nivel de evidență: C)

Indicațiile de **clasă III** sunt următoarele. Strategia invazivă precoce (coronarografia cu intenția de revascularizare) nu este recomandată la pacienții:

1. cu comorbidități majore (insuficiență hepatică, respiratorie, neoplazii) la care riscul asocierii comorbidităților cu procedura de revascularizare depășește beneficiul așteptat al revascularizării (nivel de evidență: C)
2. cu durere toracică acută și probabilitate redusă de SCA (nivel de evidență: C)
3. care refuză orice procedură de revascularizare indiferent de datele angiografiei (nivel de evidență: C)

III.5.5. TERAPIA DE PROFILAXIE SECUNDARĂ

Aspirina și clopidogrelul

În profilaxia secundară după un sindrom coronarian acut, tratamentul cu *aspirina în doze de 75-100 mg/zi este indicat pe termen lung la toți pacienții în absența contraindicațiilor. (I-A)* În ceea ce privește tienopiridinele , există date suficiente la ora actuală care să susțină *tratamentul cu clopidogrel în doze de 75 mg/zi asociat aspirinei timp de 12 luni la toti pacienții,în absenta unui risc crescut de sangerare(I-A).*

Rolul betablocantelor

Betablocantele trebuie inițiate la toți pacienții cu sindrom coronarian acut și *menținute indefinit la cazurile cu disfunctie sistolică de ventricul stăng asimptomatică sau cu simptome de insuficiență cardiacă. (I-A).*

Date din metaanalize și din registre sugerează că tratamentul pe termen lung cu betablocante la pacienți care au avut un sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST duce la o scădere semnificativă a riscului de deces.

Inhibitorii enzimei de conversie

Inhibitorii enzimei de conversie au efect dovedit de revers remodelare și creșterea supraviețuirii la pacienți postinfarct miocardic cu disfuncție sistolică de ventricul stâng asimptomatică sau cu semne clinice de insuficiență cardiacă. Aceasta a constituit indicația principală de administrare a acestei clase de medicamente în sindroamele

coronariene acute. Datele din ultimii ani scot în evidență și alte efecte ale acestei clase de medicamente dincolo de controlul valorilor tensiunii arteriale și indiferent de funcția ventriculului stâng. Ramiprilul și perindoprilul au și efecte antiaterogenice, tratamentul cu acești inhibitori ai enzimei de conversie fiind insoțit de o reducere cu 14% a riscului de deces la 4 ani la pacienți cu forme stabile de boală cardiacă ischemică. Această idee a fost extrapolată și pentru pacienții cu sindroame coronariene acute.

În concluzie, *inhibitorii enzimei de conversie sunt indicați în tratament pe termen lung la toți pacienții cu FE sub 40% și la pacienți cu diabet zaharat , hipertensiune arterială și boală cronică de rinichi, în absența contraindicațiilor (I-A)*

La celelalte categorii de pacienți, inhibitorii enzimei de conversie trebuie indicați pentru a preveni recurențele evenimentelor ischemice (IIa-B). În acest sens, se recomanda agenții cu eficiență dovedită (IIa-C).

Blocanții canalelor de calciu

Efectele benefice ale tratamentului cu blocanți ai canalelor calcice după externarea pacientului cu sindrom coronarian sunt controversate și actualmente nu există recomandări specifice privind utilizarea acestei clase în profilaxia secundară.

Capitolul IV

Infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST

Maria Dorobanțu, Șerban Bălănescu, Gabriel Tatu-Chițoiu, Ana Fruntelată, Radu Vătășescu, Lucian Dorobanțu, Alexandru Scafa, Ștefan Bogdan, Andrada Bogdan

IV. 1 EPIDEMIOLOGIE ȘI TENDINȚE EVOLUTIVE

Evenimentele coronariene reprezintă între 33 și 65% din totalul evenimentelor cardiovasculare de cauză aterosclerotică la bărbați și 28 până la 58% la femei.

Până la vârsta de 65 de ani forma cea mai probabilă de prezentare a bolii cardiace ischemice la femei este angina și mai puțin probabil infarctul acut de miocard. Mai mult, angina la femei se prezintă de obicei necomplicată în timp ce la bărbați apare frecvent după un infarct de miocard.

Din punct de vedere al tipului de infarct s-a observat în Statele Unite o creștere a incidenței infarctului acut de miocard fără supradenivelare de segment ST față de cel cu supradenivelare de segment ST.

În lume se produc anual mai mult de 3 milioane de infarcte de miocard cu supradenivelare de segment ST și mai mult de 4 milioane de infarcte de miocard acut fără supradenivelare de segment ST.

Incidența exactă a infarcului miocardic acut și a evoluției curbelor de incidență depinde foarte mult de populația studiată. Dacă în ultimii ani se observă o creștere importantă a incidenței în țări ca India sau China (probabil datorită creșterii incidenței factorilor de risc ai aterosclerozei), în Marea Britanie se observă o scădere a incidenței infarctului acut de miocard (datorată în principal scăderii incidenței fumatului în rândul bărbaților englezi).

Infarctul miocardic acut este în principal o afecțiune a adultului având o incidență maximă la bărbați în jurul vârstei de 55 ani, iar la femei, în medie în jur de 65 de ani.

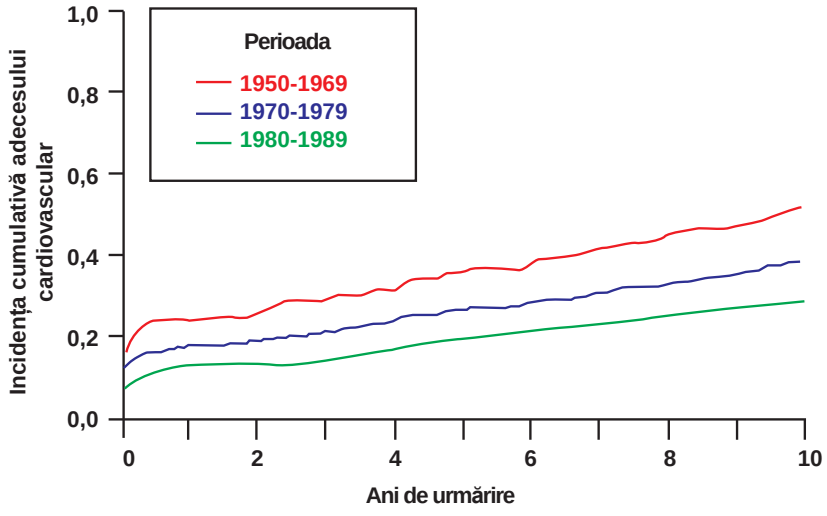
Datorită modificării incidenței factorilor de risc cardiovasculari asistăm în ultimii 20 de ani la o tendință de deplasare vârstei de incidență maximă a infarctului spre vârste mai tinere, în prezent infarctul miocardic acut sub 40 de ani ne mai fiind o excepție, atât la bărbați cât și la femei.

Incidența exactă a infarctului miocardic acut în populatia adultă nu poate fi apreciată cu exactitate. Cel putin 25% din infarctele miocardice acute scapă diagnosticului clinic imediat (formele ambulatorii, silentioase) și sunt descoperite infarcte sechelare electrocardiografic după un număr de ani sau la necropsie. Peste 25% din totalul deceselor cardiovasculare sunt datorate infarctului miocardic și este posibil ca aceste cifre să subestimeze amploarea bolii.

În ceea ce privește prognosticul pacienților cu STEMI acesta s-a îmbunătățit substanțial odată cu utilizarea pe scară largă a terapiei fibrinolitice, a revascularizării intervenționale și a utilizării asocierilor de medicamente (în special a mortalității la 30 de zile). Mortalitatea în spital și la 30 de zile este de 13% pentru pacieții ce primesc tratament clasic, 6–7% pentru pacienții tratați cu fibrinoliză și 3–5% pentru pacienții tratați prin PCI primară. Mortalitatea este ușor diferită la pacienții care nu sunt înrolați în trialuri. În registrul GRACE s-a descris o mortalitate la 30 de zile de 7%, în Euro Heart Survey s-a descris o mortalitate în spital de 9,3% și de 11,1% la 30 de zile.

Mortalitatea pe termen lung la pacienții cu STEMI a scăzut, fapt dovedit și de studiul Framingham.

▶ Figura 1 – Mortalitatea pe termen lung în IMA



după Guidry UC, Evans JC, Larson MB, et al, Circulation 1999; 100:2054

IV.2. ETIOLOGIA IMA

CAUZELE INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT

Cauza cea mai frecventă (peste 90% din cazuri) a IMA este ateroscleroza complicată de tromboză, dar ocluzia unei artere coronare mari fi produsă și de alte cauze:

1. Ateroscleroza
2. Cauze nonaterosclerotice
   a. Arterita coronară (de regulă pe coronare mari):
      - lues
      - alte infecții (TBC, Salmonella, lepră)
      - periarterita nodoasă
      - granulomatoză Wegener
      - b. Takayasu
      - lupus sitemic
   b. Embolii pe arterele coronare:
      - endocardită bacteriană
      - prolaps de valvă mitrală
      - tromb mural atrial sau de ventricular stâng
      - mixom atrial
      - embolii intraoperatorii sau coronarografice
      - fibroelastom papilar al sigmoidei aortice (’embolus fix’)
   c. Traumatisme:
      - disecție coronară postangioplastie
      - disecție de aortă (mai ales ascendentă)
      - contuzii sau alte traume penetrante
   d. Anomalii coronariene congenitale:

1. Origine anormală din aortă
      - din sinusul Valsalva contralateral
      - artera coronară unică
      - atrezie de ostium

2. Origine coronară din artera pulmonară
3. Fistule coronariene arteriovenoase
   e. Tromboză coronară „in situ“:
      - policitemia vera
      - trombocitoză
      - CID
   f. Compresie extrinsecă:
      - tumori (metastaze subepicardice), rar intramurale
      - anevrism de sinus Valsalva
   g. Îngroşare parietală sau proliferare intimală (de regulă pe coronare mici):
      - amiloidoză
      - mucopolizaharidoze
      - asociata cu contraceptive şi fumat
      - fibroză coronariană postiradiere
   h. Altele:
      - spasm coronarian prelungit

IV. 3. PARTICULARITĂȚI DE FIZIOPATOLOGIE

Infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST este consecința ocluziei acute a unei artere coronare epicardice. În marea majoritate a cazurilor aceasta survine prin ruptura/fisura unei plăci de aterom ce conduce la apariția ulterioară a trombozei(vezi cap. I.3 şi III.3).

IV.3.1. DESTABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM (VEZI CAP. I ȘI III)

IV.3.2 ANOMALII ALE SISTEMULUI DE COAGULARE

La pacienții tineri cu infarct acut de miocard, dar fără factori de risc cardiovasculari la care examinarea coronarografică evidențiază coronare angiografic normale mecanismul trombozei coronariene este altul decât aterosclerotic. Intră în discuție spasmul coronarian prelungit, consumul de cocacină, statusul de hipercoagulabilitate sau vasculite coronariene.

Astfel homocistinuria o tulburare genetică rară autozomal recesivă se asociază cu o incidență mai mare a afecțiunilor cardiovasculare printre care și infarctul acut de miocard, hiperhomocisteinemia fiind un factor de risc protrombotic independent.

Anomaliile sistemului de coagulare par a fi implicate si ele nu numai in aparitia complicatiilor tromboembolice pulmonare ci si in aparitia infarctului miocardic acut. Studiate in principal la pacienții cu trombembolism pulmonar sunt descrisi purtatori ai unor mutații a factorului V Leiden sau protrombina G20210A sau deficite congenitale ale Pc, Ps sau ATIII ce pot favoriza aparitia si a trombozei intracoronariene. Se pare că rata de tromboză se corelează cu statusul de homo sau heterozigot ca și cu anumite condiții favorizante: deshidratarea, consumul de anticoncepționale orale, intervenții chirurgicale. Asfel, studii efectuate la pacienții cu trombembolism pulmonar au arat ca riscul de complicatii tromboebolice este mai mare la femeile ce prezintă fie o mutație a factorului V Leiden sau protrombina G20210A și care consuma aniticoncepționale orale.

IV.4. DIAGNOSTICUL IMA

Termenul de infarct de miocard reflectă necroza (moartea) unor cardiomiocite rezultată în urma unei ***ischemii miocardice acute*** prelungite. În peste 90% din cazuri substratul infarctului de miocard îl reprezintă un *tromb care astupă*

complet lumenul unei artere coronare. Apariția trombului este rezultatul rupturii unei plăci de aterom fenomen care induce agregarea plachetară la nivelul plăcii rupte și, de aici, amorsarea întregii cascade a coagulării.

Infarctul de miocard apare mai frecvent la pacienți cu factori de risc pentru boală cardiacă ischemică (hipertensiune arterială, tabagism cronic, dislipidemie, diabet zaharat etc.), dar și la persoane aparent fără condiții patologice preexistente. De asemenea, infarctul de miocard poate fi, în multe cazuri, prima formă de manifestare a unei boli cardiace ischemice care a evoluat, anterior, silențios.

Diagnosticul de STEMI se stabilește pe baza următoarelor criterii:

1. Clinice
2. Electrocardiografice
3. Biologice
4. Paraclinice

IV.4.1. DIAGNOSTICUL CLINIC

Simptome

Următoarele **simptome de ischemie miocardică acută** sunt sugestive pentru instalarea infarctului miocardic acut:

» durere intensă, prelungită (peste 15–20 de minute) localizată, de obicei, retrosternal sau epigastric cu **sau fără** iradiere în umărul și/sau membrul superior stâng și/sau în gât și/sau interscapulovertebral stâng și care nu cedează la administrarea de nitroglicerină. *Durerea toracică:* intensitatea durerii toracice precum și răspunsul acesteia la analgezice trebuie evaluat continuu. Cea mai bună modalitate de monitorizare a durerii este de a folosi o scală subiectivă de la 0 (absența durerii) și pînă la 10 (durere atroce, insuportabilă). Practic pacientul va fi solicitat periodic sa-și evalueze singur intensitatea durerii („ce notă dați durerii ?"). Atenție ! Durerea nu trebuie să fie violentă pentru a sugera un infarct de miocard. Unii pacienți o descriu ca simplă jenă retrosternală sau epigastrică!

» simptome asociate durerii toracice: transpirații reci, la nivelul capului sau cu caracter difuz, grețuri/vărsături, astenie fizică, dispnee, amețeli, hipotensiune arterială.

Semne

» *Starea de conștiență*: pacientul cu infarct de miocard poate fi agitat, dezorientat, obnubilat. Alături de tahicardie și hipotensiune arterială aceste semne sugerează hipoperfuzia cerebrală ca urmare a reducerii debitului cardiac.

» *Greața, vărsăturile*: pacientulul cu infarct de miocard are, deseori, greață și/sau vărsături. Aceste tulburări trebuie atent urmărite îndeosebi în timpul transportului și în special la pacienții agitați, obnubilați sau aflați în comă postresuscitare. Acești pacienți, transportați în decubit dorsal pe brancardul ambulanței pot aspira vărsătura fapt care poate induce stop respirator și bronhopneumonie de aspirație. Transportul acestor pacienți trebuie efectuat în decubit lateral (în așa numita „poziție de siguranță").

» *Tegmentele*: tegumentele reci, cu transpirații reci, cu cianoză periferică (relativ ușor de identificat la nivelul degetelor sau al lobilor urechilor) sau chiar cu aspect marmorat sugerează o vasoconstricție arteriolară periferică importantă indusă reflex de reducerea dramatică a debitului cardiac. Alături de hipotensiunea arterială, de un ritm cardiac tahicardic și de oligurie aceste semne indică o insuficiență de pompă cardiacă importantă, eventual șoc cardiogen.

» *Pulsul* poate fi:
- cu amplitudine redusă (când semnifica hipotensiune, deshidratare, insuficiență de pompă, șoc cardiogen).
- cu amplitudine crescută (hipertensiune arterială, hipertonie simpatică).
- rapid sau lent, regulat sau neregulat (vezi semnificațiile de mai jos, la auscultația cordului).
- paradoxal (puls Kussmaul): amplitudinea scade în inspir profund chiar până la dispariție: semn sugestiv pentru infarctul de ventricul drept (NB: acest semn mai poate fi întâlnit în tamponada cardică și în trombembolismul pulmonar).
- alternant: insuficiență ventriculară stângă severă.

⚠ ATENȚIE!
Prezența unui puls de amplitudine diferită la membre indică suspiciunea de disecție de aortă!

- *Tensiunea arterială* trebuie determinate frecvent la pacientul cu infarct de miocard pe tot parcursul transportului pentru a surprinde şi a trata prompt eventualele instabilități hemodinamice în cadrul cărora se poate înregistra fie (mai des) hipotensiune arterială fie (mai rar) hipertensiune arterială (a se vedea mai jos).

a. *Hipotensiunea arterială* poate apare în următoarele situații:
- hipertonie vagală (caz în care este acompaniată de bradicardie sinusală). De regulă se înregistrează în infarctul miocardic posteroinferior. La aceşti pacienți tegumentele sunt calde.
- deshidratare (apărută ca rezultat al transpirațiilor profuze şi al vărsăturilor).
- insuficiență severă de pompa (şoc cardiogen) situație în care pacientul are tahicardie şi tegumente reci.

b. *Hipertensiunea arterială* indică, alături de tahicardie, hipertonia simpatică.

⚠ ATENȚIE!
Nu trebuie uitat faptul că hipertensiunea arteriala (peste 180/110 mmHg) persistentă, rezistentă la tratament reprezintă o contraindicație relativă pentru fibrinoliză.

- *Turgescența venelor jugulare* la un pacient cu infarct miocardic poate indica:
- decompensare cardiacă dreaptă.
- infarct de ventricul drept.
- revărsat pericardic cu sau fără tamponadă cardiacă.
- insuficiență cardiacă globală

- *Auscultația cordului* poate surprinde:

1. *tahicardie* (peste 100/min) care poate fi:
   a. cu ritm regulat
   - tahicardie sinusală indusă de:
     » hipertonia simpatică înregistrată la mulți dintre pacienții cu infarct miocardic anterior;
     » deshidratare;
     » insuficiența ventriculară stângă sau dreaptă (infarct de ventricul drept);
     » anxietate;
     » medicamente (miofilin, simpaticomimetice administrate inhalator pentru combaterea dispneei greşit interpretate drept astm bronşic).
   - tahicardie paroxistică supraventriculară.
   - flutter atrial cu bloc atrio-ventricular 2/1.
   - tahicardie paroxisică ventriculară.

   b. cu ritm neregulat:
   - fibrilația atrială.
   - flutter atrial cu bloc atrio-ventricular variabil.

2. *bradicardie* (sub 60/min) care poate fi:
   a. cu ritm regulat
   - bradicardie sinusală indusă de:
     » hipertonia parasimpatică înregistrată frecvent la pacienții cu infarct miocardic (postero-) inferior.
     » medicamente aflate în terapia pacientului anterior apariției infarctului: beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu (diltiazem, verapamil), antiaritmice (propafenonă, amiodaronă, sotalol.
   - bloc sino-atrial gradul II tip II sau de gradul III.
   - bloc atrioventricular gradul II tip II sau de gradul III.

   b. cu ritm neregulat:

- fibrilație atrială cu răspuns ventricular lent (spontan sau datorită medicației anterioare a pacientului – digoxin, beta-blocante, diltiazem, verapamil, amiodaronă).
- bloc sino-atrial de gradul II tip I.
- bloc atrio-ventricular de gradul II tip I.

3. *modificări ale zgomotelor cardiace sau zgomote supraadăugate*
   - *asurzirea zgomotului 1:*
     - » deshidratare
     - » insuficiență ventriculară stângă
     - » bloc atrio-ventricular de gradul I.
   - *întărirea zgomotului 2:*
     - » hipertensiune pulmonară
   - *dedublarea zgomotului 2 cu accentuare în inspir profund:*
     - » hipertensiune pulmonară.
     - » bloc complet de ramură dreaptă
   - *dedublarea zgomotului 2 cu diminuare în inspir profund (dedublarea paradoxală):*
     - » bloc complet de ramură stângă.
     - » insuficiență ventriculară stângă severă.
   - *zgomotul 3 (galop protodiastolic):*
     - » insuficiență ventriculară stângă severă.
   - *zgomotul 4 (galop presistolic):*
     - » reducerea complianței ventriculului stâng.
   - *frecătură pericardică:*
     - » pericardită epistenocardică

⚠ ATENȚIE!
Pericardita din infarctul de miocard apare, de regulă, după 24 de ore de la debutul infarctului. Prin urmare, surprinderea unei frecături pericardice în primele ore de la debutul unei dureri precordiale sugerează în primul rând diagnosticul de pericardită şi nu pe cel de infarct de miocard

4. *sufluri cardiace*
   - *sistolice:*
     - » la apex: insuficiență mitrală (ruptură de cordaj ? ruptură de valvă mitrală ?), insuficiență mitrală ischemică
     - » parasternal stâng: insuficiență tricuspidiană ? ruptură de sept ?
     - » spațiul II parasternal drept: stenoză aortică ?
   - *diastolice:*
     - » spațiul II parasternal drept: insuficiență aortică ?

⚠ ATENȚIE!
Diagnostic diferențial cu disecția de aortă complicată cu insuficiența aortică !

     - » spațiul II parasternal stâng: insuficiență pulmonară.
   - *Auscultația toracelui:* poate surprinde raluri crepitante sugestive pentru stază pulmonară indusă de insuficiența ventriculară stângă.

IV.4.2. DIAGNOSTICUL EKG

Infarctul acut de miocard este un proces fiziopatologic care la nivel bioelectric se traduce prin modificări specifice ale electrocardiogramei. Caracteristica infarctului acut de miocard (IMA) este prezența concomitentă a trei procese – ischemia, leziunea şi necroza, ce au fost discutate în capitolul 2 privind ECG.

Infarctele rezultate din ocluzia coronară completă se însoțesc de obicei de leziune miocardică mai omogenă reflectată de patternul de **infarct cu undă Q** pe ECG. Acest termen e frecvent asimilat infarctului transmural, procesul cuprinzând întreaga grosime a peretelui miocardic de la endocard la epicard. Dacă această leziune se limitează doar

la zona subendocardică, vorbim **de infarct non-Q** (sau fără undă Q). Există şi situaţia în care infarctul cuprinde strict 1/3-1/2 subendocardică a peretelui. La acest nivel, celulele sunt mute electric, ele depolarizându-se toate în bloc, astfel explicându-se de ce unele infarcte nu dau naştere nici unei modificări la nivelul ECG.

Societatea Europeană de Cardiologie a stabilit următoarea definiţie a infarctului miocardic acut în evoluţie (la pacienţii cu simptome clinice corespunzătoare):

1. pacienţi cu supradenivelare de segment ST, respectiv supradenivelare nouă de segment ST la nivelul punctului J, de ≥ 0,2 mV în derivaţiile V1-V3 şi ≥ 0,1 mV în celelalte derivaţii, sau
2. pacienţi fără supradenivelare de segment ST, adică cei cu subdenivelare de segment ST sau anomalii de undă T;

Infarctul clinic constituit poate fi definit de orice undă Q în derivaţiile V1-V3, sau unda Q ≥ 0,03 sec în derivaţiile DI, DII, aVL, V4-V6.

Modificările ECG în ***infarctul cu supradenivelare de segment ST***, apar în următoarea secvenţă, după descrierile clasice:

a. ECG normal înaintea IMA;
b. modificări hiperacute de undă T (ischemia subendocardică, prima zonă de suferinţă după ocluzia coronară): undă T amplă, largă, simetrizată; poate apărea supradenivelarea de ST;
c. supradenivelare marcată ST cu modificări hiperacute de undă T (injuria transmurală), traduse ca "marea undă monofazică", în care unda T amplă pozitivă este înglobată în supradenivelarea ST;
d. apariţia de unde Q patologice cu scăderea supradenivelării ST, negativare de undă T terminală (traduc instalarea necrozei);
e. unde Q patologice, unde T negative (necroză şi fibroză);
f. unde Q patologice, se repozitivează undele T (fibroză cicatricială).

În funcţie de topografia zonei de infarct (şi implicit de orientarea vectorului de infarct în fiecare derivaţie), se descriu electrocardiografic imagini directe, indirecte (sau inverse) şi indiferente. Cu ajutorul acestor imagini, se poate corela zona de infarct şi repera artera responsabilă, acest lucru permiţând aprecieri prognostice (clasificarea Topol, [🖹 Tabelul 1]).

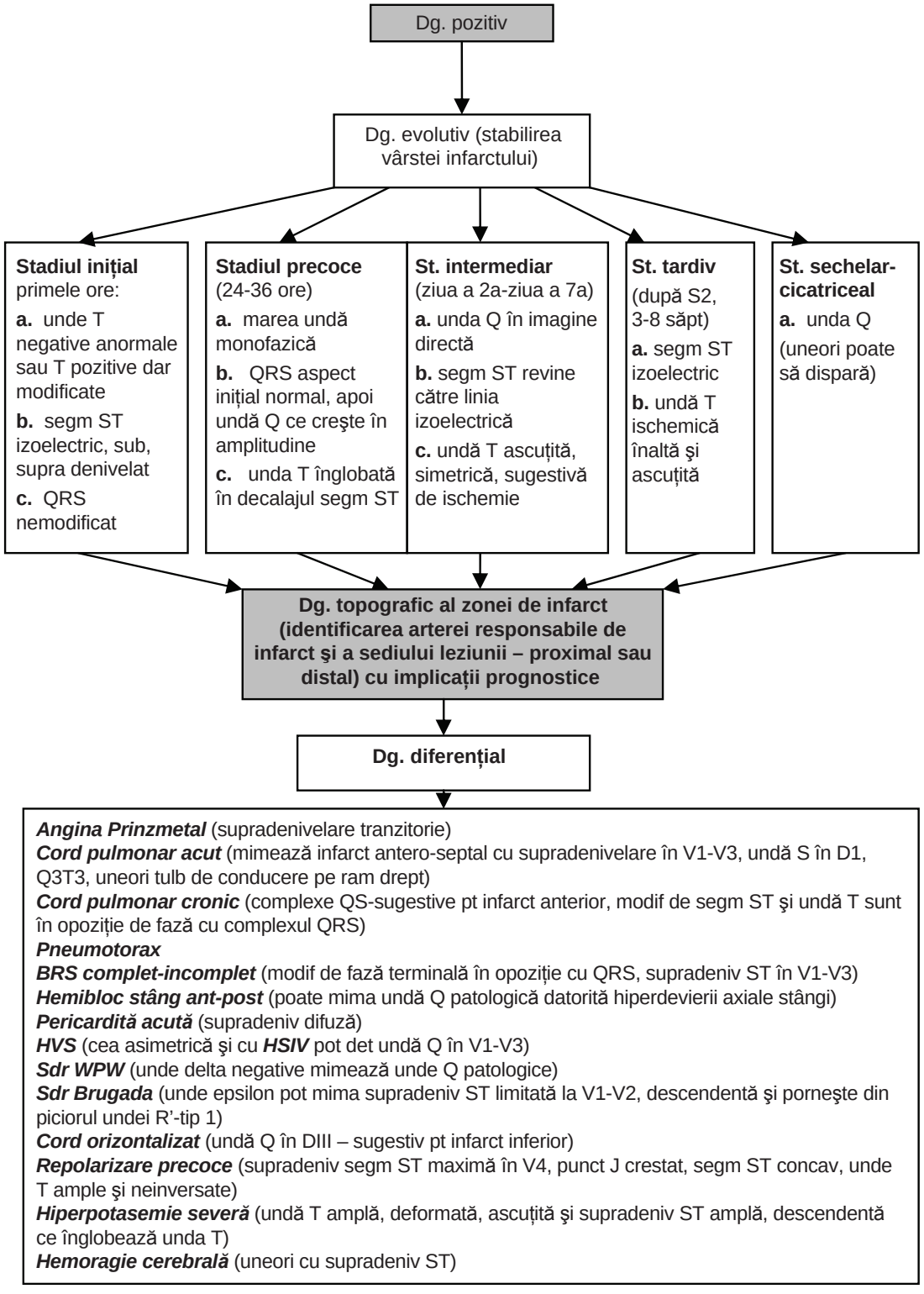
🖹 Tabelul 1 **Clasificarea Topol a IMA cu supradenivelare de segment ST, în funcţie de modificările ECG**

Clasa Topol	Categoria	Localizarea anatomică a ocluziei	ECG - ↑ST	Mortalitate la 30 zile	Mortalitate la 1 an
1	IVA proximală	Proximal înainte de Septala I	V1-V6, DI, aVL si hemibloc sau bloc de ramură	19,6%	25,6%
2	IVA medie	Proximal înainte de Dg mare, dar distal de prima septală	V1-V6, DI, aVL	9,2%	12,4%
3	IVA distală sau Dg	Distal de Dg mare sau chiar Dg	V1-V4 sau DI, aVL, V5-6	6,8%	10,2%
4	Inferior mediu sau întins (posterior, lateral sau VD)	ACD proximală sau ACx	DII, DIII, aVF si oricare dintre: -V1, V3R, V4R -V5, V6 R>S in V1, V2	6,4%	8,4%
5	Mic inferior	ACD distală sau ACx, ocluzie de ram	Numai DII, DIII, aVF	4,5%	6,7%

IVA = artera interventriculară anterioară; VD = ventricul drept; Dg = ramura diagonală; ACD = artera coronară dreaptă; Acx = artera circumflexă; ↑ = supradenivelare.

Trebuie menționat faptul că prezența imaginilor indirecte permit diagnosticul diferențial între infarctul acut de miocard și "imaginea înghețată" frecvent sugestivă de anevrism de ventricul stâng.

▶ Figura 2 – Algoritmul de diagnostic al IMA. Stadii evolutive în IMA.


Dg. pozitiv
Dg. evolutiv (stabilirea vârstei infarctului)
Stadiul inițial
primele ore:
a. unde T negative anormale sau T pozitive dar modificate
b. segm ST izoelectric, sub, supra denivelat
c. QRS nemodificat
Stadiul precoce
(24-36 ore)
a. marea undă monofazică
b. QRS aspect inițial normal, apoi undă Q ce creşte în amplitudine
c. unda T înglobată în decalajul segm ST
St. intermediar
(ziua a 2a-ziua a 7a)
a. unda Q în imagine directă
b. segm ST revine către linia izoelectrică
c. undă T ascuțită, simetrică, sugestivă de ischemie
St. tardiv
(după S2, 3-8 săpt)
a. segm ST izoelectric
b. undă T ischemică înaltă şi ascuțită
St. sechelar-cicatriceal
a. unda Q
(uneori poate să dispară)
Dg. topografic al zonei de infarct (identificarea arterei responsabile de infarct şi a sediului leziunii – proximal sau distal) cu implicații prognostice
Dg. diferențial
Angina Prinzmetal (supradenivelare tranzitorie)
Cord pulmonar acut (mimează infarct antero-septal cu supradenivelare în V1-V3, undă S în D1, Q3T3, uneori tulb de conducere pe ram drept)
Cord pulmonar cronic (complexe QS-sugestive pt infarct anterior, modif de segm ST şi undă T sunt în opoziție de fază cu complexul QRS)
Pneumotorax
BRS complet-incomplet (modif de fază terminală în opoziție cu QRS, supradeniv ST în V1-V3)
Hemibloc stâng ant-post (poate mima undă Q patologică datorită hiperdevierii axiale stângi)
Pericardită acută (supradeniv difuză)
HVS (cea asimetrică şi cu HSIV pot det undă Q în V1-V3)
Sdr WPW (unde delta negative mimează unde Q patologice)
Sdr Brugada (unde epsilon pot mima supradeniv ST limitată la V1-V2, descendentă şi porneşte din piciorul undei R'-tip 1)
Cord orizontalizat (undă Q în DIII – sugestiv pt infarct inferior)
Repolarizare precoce (supradeniv segm ST maximă în V4, punct J crestat, segm ST concav, unde T ample şi neinversate)
Hiperpotasemie severă (undă T amplă, deformată, ascuțită şi supradeniv ST amplă, descendentă ce înglobează unda T)
Hemoragie cerebrală (uneori cu supradeniv ST)

Există cinci **stadii evolutive electrocardiografice** ale infarctului cu supradenivelare de segment ST. (▶ Figura 2) Este de menționat că nu toate aceste aspecte sunt observate întotdeauna. Durata în timp de la debutul IMA la

aspectul (patternul) ECG final este foarte variabil (ore-zile) şi este corelat cu mărimea IMA, rapiditatea reperfuziei şi localizarea IMA.

Arterele mari epicardice determină modificări astfel:

Tabelul 2 **Corespondența între aspectul angiografic și modificările electrocardiografice**

Arteră	Derivații	Observații
IVA prox	DI, aVL,V1-V6	Poate det bloc de ram sau hemibloc
IVA segmII	DI, aVL, V1-V6	
IVA segmIII	DI, aVL, V5, V6 sau V1-V4	
ACD prox/ACx	DII, DIII, aVF	La care se adaugă una sau mai multe dintre: V1, V3R, V4R sau V5,V6 sau R>S în V1,V2.
ACD dist/ACx	DII, DIII, aVF	

În cazul infarctului de miocard fără supradenivelare de segment ST aspectul electrocardiografic nu este la fel de specific, putând varia în diverse modalități și la nivelul diverselor teritorii, tipică fiind însă modificarea fazei terminale ST-T, în sensul subdenivelării de segment ST și a negativării undei T.

Diagnosticul topografic în acest caz are implicații prognostice mai puțin documentate. (Tabelul 1)

Diagnosticul diferențial al infarctului acut fără supradenivelare de segment ST cuprinde:

» Infarctul cu supradenivelare de segment ST localizat în teritoriul opus (subdenivelarea de segment ST fiind expresia imaginii indirecte);
» Modificările de fază terminală din cadrul HVS;
» Efectul digitalic cu subdenivelare concavă difuză;
» Accidentele vasculare cerebrale ischemice care pot fi însoțite de unde T negative ample simetrice.

Modificările în evoluția ECG și variația lor temporară apărute odată cu tratamentul trombolitic au dus la descrierea **"criteriilor de reperfuzie ECG"**, care au fost intens studiate, iar valoarea lor a fost validată prin studii angiografice de control al eficienței reale a tratamentului de reperfuzie.

Cel mai important marker de reperfuzie ECG este rezoluția segmentului ST (ameliorarea supradenivelării de ST). O scădere a supradenivelării de ST cu >70% în derivațiile în care aceasta era maximă înainte de terapia trombolitică are valoare de reperfuzie și se asociază cu cel mai favorabil prognostic.

Studiile au arătat că reducerea supradenivelării de segment ST cu ≥ 50% are valoare predictivă negativă și pozitivă bune în identificarea pacienților cu reperfuzie, în 85% dintre cazuri fiind un predictor corect de flux TIMI 2-3.

Alte criterii ECG de reperfuzie citate în literatură sunt următoarele:

» creşterea tranzitorie a supradenivelării (fluctuații ST);
» negativarea undei T mai rapidă;
» aritmii ventriculare:
  • ritm idioventricular accelerat (RIVA). Este cea mai frecventă şi cea mai tipică aritmie de reperfuzie;
  • tahicardia ventriculară (TV);
  • fibrilația ventriculară (FV).
» bradicardia sinusală şi alte tulburări de conducere atrio-ventriculară de tip bloc atrioventricular grad II şi III (BAV II, III).

Rolul ECG în decizia terapeutică

Electrocardiograma are un rol esențial în decizia terapeutică în IMA, cu atât mai mult cu cât modificările ECG sunt precoce (preced modificările biologice şi uneori şi apariția durerii). Indicațiile de tromboliză în IMA sunt următoarele, conform ghidurilor internaționale actuale:

» supradenivelare de segment ST de cel puțin 2 mm în cel puțin 2 derivații precordiale şi de cel puțin 1 mm în derivațiile bipolare contigue (care privesc acelaşi teritoriu);

» bloc de ramură stângă (BRS) major nou instalat.

Modificările de mai sus trebuie să apară obligatoriu în următoarele condiții:

» în prezența durerii sau, mai rar, a altor echivalente anginoase (dispnee, fenomene vegetative);
» durerea şi modificările ECG să aibă debut sub 12 ore.

Numai in aceste condiții îndeplinite simultan există actual indicație de fibrinoliză medicamentoasă, conform ghidurilor, care au ca fundament cardiologia bazată pe evidențe, şi anume pe studii mari randomizate controlate placebo care au dovedit eficiența tratamentului în creşterea supraviețuirii.

Diagnosticul ECG al IMA se face în trepte, a căror succesiune permite evitarea erorii şi obținerea de informații optime cu privire la toate aspectele ECG descrise mai sus: localizare cu anatomie coronariană, vârsta infarctului, prognosticul ulterior. Treptele recomandate de experți sunt următoarele:

» Treapta 1: Identifică prezența injuriei miocardice prin devierea segmentului ST (supradenivelare, subdenivelare, imagine directă şi indirectă).
» Treapta 2: Identifică aria de miocard lezat prin determinarea derivațiilor afectate (număr de derivații, eventual derivații suplimentare).
» Treapta 3: Defineşte aria principală afectată şi identifică artera responsabilă de infarct (localizarea infarctului).
» Treapta 4: Identifică localizarea leziunii în arteră proximal sau distal pentru stratificarea riscului (clasa Topol).
» Treapta 5: Identifică orice semne ECG de infarct în complexul QRS (respectiv undele Q de necroză).
» Treapta 6: Determină vârsta infarctului prin evaluarea segmentului ST în derivațiile cu modificări patologice de QRS.
» Treapta 7: Identifică prezența tulburărilor de conducere sau a aritmiilor şi decide tratamentul (dacă este necesar).
» Treapta 8: Combină toate observațiile în diagnosticul final şi decide tratamentul corect.
» Treapta 9: Urmăreşte semnele ECG de reperfuzie şi decide eficiența tratamentului şi necesitatea de explorare invazivă (coronarografie).
» Treapta 10: Urmăreşte rezoluția semnelor ECG de infarct şi tipul sugerat de vindecare (unde Q, imagine "înghețată" sugestivă de anevrism) şi recurența modificărilor ischemice sau de aritmie. În acest sens, ECG va constitui prinicpalul instrument paraclinic în urmărirea pacientului după infarct.

IV.4.3. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR. MARKERI DE NECROZĂ MIOCARDICĂ. ALTE PROBE BIOLOGICE

Necroza miocardică din infarctul miocardic acut (IMA) poate fi recunoscută prin eliberarea în circulație a diferitelor proteine şi enzime eliberate din miocardiocite: troponine cardiace, mioglobină, creatinkinază, lactatdehidrogenază etc. Infarctul miocardic se diagnostichează când în situația clinică de ischemie acută cresc nivelele serice de biomarkeri specifici, ca troponina cardiacă şi fracțiunea MB a creatinkinazei (CKMB).

Pentru majoritatea pacienților cu IMA, probele biologice vor fi recoltate la internare, la 6 până la 9 ore de la internare, şi din nou la 12 până la 24 ore dacă există o suspiciune clinică înaltă şi primele testări sunt negative. Pentru pacienții ce necesită un diagnostic precoce, se va doza inițial un marker cu creştere rapidă (ca mioglobina sau izoformele CKMB) şi se va completa diagnosticul ulterior printr-un biomarker ce creşte mai târziu (troponina). Gradul creşterii markerilor biologici este proporțional cu masa de miocard necrotic şi reprezintă un marker de risc.

Creşterile de cel puțin 3-3.5 ori normalul ale enzimelor de citoliză miocardică sunt considerate elemente de diagnostic în IMA.

Creatinfosfokinaza (CK) împreună cu izoenzima sa MB, constituie cei mai folosiți markeri serici de necroză miocardică pentru practica clinică. Creşterea CK după instalarea infarctului este promptă şi cantitatea eliberată este proporțională cu masa necrozei. Enzima creşte în ser la 4-8 ore de la debut, atinge un maxim la 24-36 ore şi revine la normal în 3-5 zile. O determinare seriată la interval de 12 ore în primele 2 zile şi apoi zilnic până la normalizare este suficientă pentru o estimare semnificativă a mărimii necrozei în numeroase cazuri.

Actualmente, în locul CK se foloseşte dozarea izoenzimei sale **CKMB** care este mai specifică pentru miocard. CKMB reprezintă, în mod normal, sub 5% din CK totală din ser.

Lacticdehidrogenaza (LDH) constituie un marker de necroză miocardică util atunci când debutul necrozei este vechi de câteva zile, căci cinetica sa plasmatică este lentă. LDH începe sa crească în ser la 24-48 de ore de la debut, atinge un maxim la 3-6 zile şi revine la normal după 1-2 săptămâni; dozarea enzimatică este deci utilă pentru diagnosticul retrospectiv al IMA. Specificitatea LDH este crescută prin analiza activităţii isoenzimelor acesteia; LDH contine 5 izoenzime, dintre care forma LDH 1 este conţinută predominant în miocard, în timp ce muşchii scheletici şi ficatul conţin predominant LDH 4 şi LDH 5. LDH 1 are o bună sensibilitate pentru IMA (95% din cazuri), are o cinetică ceva mai rapidă ca LDH total (creşte în ser la 8-24 de ore de la debut, vârful şi eliminarea fiind însă asemănătoare cu LDH totală) şi este relativ specifică pentru necroza miocardică.

Aspartat aminotransferaza (AST/TGO) este un marker enzimatic clasic folosit pentru diagnosticul pozitiv al IMA, actual neindicat. Enzima este sensibilă pentru necroza miocardică, dar nu este specifică. Cinetica este intermediară între CK şi LDH, cu creşterea nivelului seric la 8-12 ore de la debut, atingerea maximului la 18-36 de ore şi revenirea la normal în 3-4 zile.

Mioglobina plasmatică (Mb) apare în ser în primele 3 ore de la debut şi atinge maximul între 3-18 ore, deci mai rapid ca CK/CKMB. Este eliminată rapid prin rinichi (normalizare în 2-3 zile). Este un marker foarte sensibil de necroză, dar nespecific.

Măsurarea CK totale şi a transaminazelor AST şi ALT nu se mai recomandă astăzi pentru diagnosticul necrozei miocardice.

Troponinele cardiace sunt considerate în prezent ca cel mai specific marker cardiac de injurie miocardică dintre markerii biochimici disponibili în practica medicală curentă. Modul de eliberare al markerilor de necroză miocardică după injuria acută şi dinamica în timp a concentraţiei serice a acestora sunt redate în ▶ Figura 3.

Clasic, infarctul miocardic acut era diagnosticat pe baza durerii toracice şi a modificărilor ECG. Cum durerea toracică este absentă sau nespecifică la 33% dintre pacienţi, iar ECG nediagnostică la 40%, valoarea markerilor biochimici s-a impus din ce în ce mai mult. Folosirea CK, CKMB şi a masei CKMB rămân în uz dacă troponinele nu sunt disponibile. Criteriile redefinite de clasificare a pacienţilor cu sindroame coronariene acute ca infarct miocardic acut sunt dependente de creşterea concentraţiei troponinei cardiace în sânge .

Când s-au comparat rezultatele testelor pentru troponinele cardiace cu ale celor pentru CK-MB, au fost sugerate două valori-prag ("cut-off"): limita superioară de referinţă, definită ca percentila 97,5 a valorilor măsurate într-o populaţie normală (de control) şi o limită mai ridicată de detecţie a infarctului miocardic, definită ca nivelul troponinei cardiace măsurat la pacienţii care, conform criteriilor standard ale OMS, au fost diagnosticaţi ca IMA pe baza dozărilor CK-MB. Valorile în zona intermediară dintre limita superioară de detecţie şi limita de detecţie a IMA au fost încadrate ca "injurie miocardică minoră". Documentele cardiologice în vigoare recomandă însă un singur nivel "cut-off" pentru diagnosticul IMA pe baza troponinelor cardiace, şi anume cTnT sau cTnI care să fie cel puţin la o determinare din primele 24 de ore de la evenimentul index peste percentila 99 a valorilor măsurate la o populaţie normală de control.

În evaluarea eficienţei diagnostice a troponinelor, trebuie luate în considerare atât cinetica eliberării acestora, cât şi persistenţa lor în circulaţie. La pacienţii cu IMA definit, troponina T apare în circulaţie după 3-4 ore de la debutul durerii coronariene, mai târziu decât mioglobina. Totuşi, sunt pacienţi la care troponinele T sau I pot să apară în sângele circulant numai după 8 ore de la debutul simptomelor. De aceea, se recomandă să se dozeze troponina pentru a doua oară între 8 şi 24 de ore de la debutul simptomelor, înainte de a exclude definitiv diagnosticul de infarct miocardic acut.

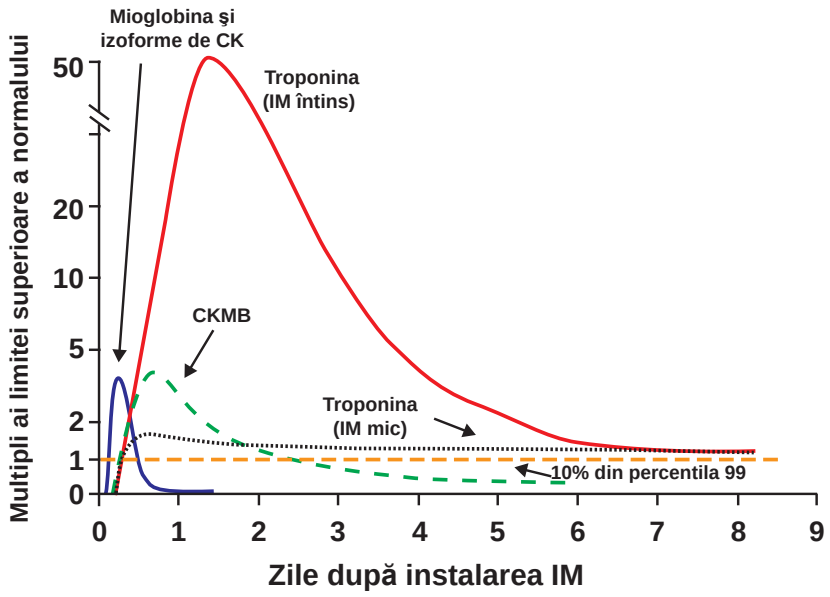
Troponina rămâne crescută în sânge o perioadă lungă după debutul infarctului. Această creştere prelungită a troponinei T se datorează eliberării prelungite din cardiomiocitele necrozate, deoarece timpul de înjumătăţire plasmatică al troponinei T este doar de 2 ore.

Datorită eliberării sale prelungite, troponina T rămâne crescută în plasmă peste două săptămâni la unii pacienţi. Într-o comparaţie directă, troponina T a rămas crescută mai mult decât troponina I şi a fost mult mai sensibilă în a 7-a zi de la infarctul acut pentru diagnostic.

Eliberarea troponinei I din miocitele necrozate este similară celei a CKMB, dar are un profil bifazic, cu creştere serică la 4-6 ore de la debutul infarctului, un vârf de concentraţie la 18 ore şi menţinere crescută 6-8 zile post-infarct. Troponina I este 100% cardiac-specifică.

Markerii cardiaci joacă un rol important în diagnostic mai ales atunci când anamneza şi ECG seriate sunt neconcluzive. Există în prezent o tendinţă progresivă către selecţia precoce, încă de la camera de gardă, a pacienţilor cu IMA, presiune datorată mai ales creşterii continue a costurilor de îngrijire. Practic, în primele 0-4 ore de la debutul infarctului, troponinele nu sunt utile în diagnostic. Chiar in aceste condiţii, cTnI păstrează o sensibilitate de peste 90% pentru detecţia IMA.

▶ Figura 3 – Dinamica serică a markerilor de necroză miocardică în IMA (după Ghidurile ESC)



Pacienţii cu IMA şi reperfuzie eficientă au patternuri de eliberare a cTn T şi cTnI diferite de ale pacienţilor cu reperfuzie ineficace. Pentru cei cu succes de reperfuzie, vârful concentraţiei de troponine este în primele 24 de ore de la debutul IMA, în timp ce la cei cu eşec al repefuziei, eliberarea este mult mai lentă şi gradată. În două studii, troponina cardiacă a părut a avea avantaje în primele 90 de minute după iniţierea terapiei trombolitice, datorită creşterii sale precoce, sensibilităţii crescute şi specificităţii cardiace, faţă de CKMB şi mioglobină. Creşterile relative de cTnI, CKMB şi mioglobină au fost mai mari la 30, 60 şi 90 de minute la pacienţii cu flux TIMI 3 (reperfuzie) faţă de cei cu flux TIMI 2 (reperfuzie parţială) sau TIMI 0 şi 1 (absenţa reperfuziei). La pacienţii cu flux TIMI 3, creşterea relativă şi sensibilitatea clinică (82 – 86%) a cTnI de a detecta reperfuzia au fost mai mari la 30, 60 şi 90 de minute comparativ cu sensibilitatea CKMB (59-77%) şi a mioglobinei (63-70%).

Alte modificări biologice (nespecifice) în IMA sunt: hiperglicemia tranzitorie, sindromul inflamator biologic cu creştere de VSH, proteina C reactivă (PCR) şi fibrinogen, leucocitoza cu neutrofilie, de obicei regresivă în 3-5 zile.

Probele de laborator sunt nespecifice pentru pacientul cu boală cardiacă ischemică stabilă (angină stabilă) şi sunt diagnostice şi cu valoare prognostică dovedită pentru pacientul cu sindrom coronarian acut, de orice tip ar fi acesta.

Pentru pacienţii cu ***sindroame coronariene acute,*** **troponinele cardiace** constituie cei mai importanţi biomarkeri. Troponinele cardiace T şi I (cTnC şi cTnI) au specificitate şi sensibilitate excelente, validate, fiind superioare creatinkinazei MB (CKMB) în diagnosticul ischemiei miocardice. Troponinele cardiace sunt utile atât în diagnosticul, cât şi în stratificarea riscului pacienţilor cu durere toracică acută. Troponinele cardiace sunt considerate în prezent ca cel mai specific marker cardiac de injurie miocardică dintre markerii biochimici disponibili în practica medicală

curentă. Descoperirea rolului troponinelor cardiace ca metodă de diagnostic a infarctului miocardic acut a realizat unul dintre cele mai importante impacte în cardiologia modernă şi a dus la reevaluarea definiţiei, diagnosticului şi managementului pacientului cu infarct miocardic acut.. În ultimii 15 ani s-au acumulat dovezi multiple din trialurile clinice care identifică un subgrup de pacienţi cu troponină anormală şi cu risc crescut de evenimente cardiace majore. Acest subgrup constituie între o cincime şi o treime din grupul mare al pacienţilor cu angină instabilă. Troponina este deci corelată cu prognosticul pacienţilor cu SCA. Datele disponibile până în prezent din studiile clinice nu indică nici un prag sub care valoarea detectată a troponinelor cardiace este inofensivă şi deci fără implicaţii negative asupra prognosticului. Se recomandă să se efectueze dozări seriate de troponină, cel puţin 2 în primele 24 ore la pacienţii cu SCA.

Markerii de necroză miocardică reprezentaţi de enzimele de necroză miocardică şi, în ultimii ani, în special de ***creatinkinaza-MB (muscle-brain)*** cu izoformele sale şi de ***masa CKMB*** (CKMB mass) sunt bine cunoscuţi pentru valoarea lor în diagnosticul infarctului miocardic acut, atât cu supradenivelare de ST, cât şi fără. Pentru acesta din urmă, asigură practic diagnosticul diferenţial cu angina instabilă în cadrul NST-SCA. Avantajele măsurării CKMB în sindroamele coronariene acute constau în disponibilitatea largă şi în costul mai scăzut faţă de alţi markeri biologici, inclusiv faţă de troponină. Deşi nivelele crescute de CKMB, care se înregistrează adesea mai precoce decât creşterea troponinei, sunt caracteristice infarctului, creşteri de 2-2.5 ori normalul se înregistrează şi la pacienţii cu angină instabilă, indiferent de valoarea troponinei şi identifică un grup de risc mai înalt.

Ca proteină a hemului, ***mioglobina*** se găseşte în toţi muşchii striaţi. Deşi sensibilitatea mioglobinei ca marker de necroză este similară cu a troponinei şi a CKMB, folosirea sa în diagnostic şi stratificarea riscului la pacienţii cu SCA a fost limitată de specificitatea redusă. Totuşi, ea are unele avantaje faţă de ceilalţi markeri de necroză (Tn şi CKMB), fiind eliberată cel mai precoce (începând de la 1 la 3 ore de la debutul simptomelor) şi dispărând din ser după 12-18 ore, ceea ce o face utilă nu numai în diagnostic, dar şi în stratificarea riscului, mai ales în combinaţie cu ceilalţi markeri.

Având în vedere că procesul inflamator joacă un rol dovedit important în patogeneza sindroamelor coronariene acute, multiple studii s-au adresat în ultimii 10 ani ameliorării stratificării riscului folosind markeri plasmatici de inflamaţie. Dintre aceşti markeri, cea mai studiată a fost proteina C reactivă (PCR) şi există la ora actuală dovezi clare că PCR este un predictor puternic de risc cardiovascular la pacienţii cu SCA. Mai mult, chiar şi la pacienţii cu SCA şi troponină negativă, nivelele crescute de PCR sunt predictive pentru riscul ulterior. Alţi markeri ce apar mai târziu în cascada inflamatorie, ca interleukina-6 (IL-6) au fost demonstraţi ca fiind predictori de instabilitate vasculară ulterioară în SCA. Alţi markeri inflamatori studiaţi in trialuri sunt fosfolipaza A asociată lipoproteinei, mieloperoxidaza şi proteina plasmatică A asociată sarcinii. Dintre toţi aceşti markeri inflamatori noi, PCR şi mai ales cea înalt sensibilă (hsPCR) pare să întrunească cele mai multe criterii pentru a fi folosită în practica medicală clinică.

Cel mai ieftin şi mai nespecific marker inflamator este ***numărul de leucocite*** şi valoarea acestuia a fost cercetată şi în SCA. La pacienţii cu NST-SCA, numărul de leucocite la internare a fost asociat cu perfuzie miocardică şi epicardică alterată la angiografie, boală coronariană mai extensivă şi mortalitate mai ridicată la 6 luni.

Interleukinele proinflamatorii (IL-1 şi IL-6) sunt şi ele corelate cu prognosticul pacienţilor cu SCA. Nivelele de IL-6 măsurate în primele 48 de ore de la debutul SCA sunt predictori de evenimente cardiovasculare majore la 30 de zile.

Alţi markeri inflamatori studiaţi în SCA sunt markerii de activare a monocitelor/ macrofageor şi a limfocitelor T, respectiv ***proteina-1 de chemoatracţie a macrofagelor (MCP-1)*** şi ***receptorul solubil de interleukină-2 (sIL-2r)***, a căror valoare în predicţia evenimentelor adverse în SCA a fost de asemenea susţinută de unele studii mici. La pacienţii la care s-a studiat valoarea prognostică a ***mieloperoxidazei (MPO)***, eliberată din polimorfonuclearele (PMN) activate şi cu rol important proaterogen, nivelele serice ale acesteia au fost predictori puternici de evenimente cardiovasculare consecutive, cu rol aditiv faţă de biomarkerii tradiţionali. O singură dozare iniţială a MPO prezice independent riscul precoce de infarct miocardic, ca şi riscul de evenimente adverse cardiace majore în următoarele 30 de zile şi la 6 luni. Rolul unor markeri mai generali, puţin specifici, cum sunt ***viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH)*** şi ***lipoproteina (a) (Lpa)*** a fost şi el studiat şi s-au găsit valori predictive la internare pentru pacienţii cu NST-SCA care vor dezvolta evenimente cardiace majore ulterioare.

Factorii natriuretici au fost intens studiați în ultimii 5 ani pentru valoarea lor predictivă în bolile cardiovasculare și implicit și în SCA. Cel puțin 5 studii au raportat o asociere robustă între BNP și NT-proBNP și riscul de deces pe termen scurt și lung la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST, inclusiv la pacienții fără necroză miocardică sau insuficiență cardiacă manifestă clinic. Creșterea de NT-proBNP este un predictor independent puternic de mortalitate pe termen scurt și lung, cu o creștere continuă a mortalității la 1 an în relație cu nivelele sale. Combinarea BT-proBNP cu clearance-ul de creatinină, troponina, frecvența cardiacă și PCR oferă o stratificare a riscului optimizată pentru predicția mortalității la pacienții cu NST-SCA.

Multipli markeri protrombotici (procoagulanți și promotori de adeziune și agregare plachetară) au fost studiați pentru rolul lor prognostic în SCA, având în vedere rolul bine cunoscut al plachetelor și al cascadei coagulării în fiziopatologia SCA. Exemple de astfel de markeri protrombotici sunt ***fragmentul de protrombină 1.2 (F1.2)*** și ***fibrinopeptidul A (FPA).***

Măsuri ale funcției renale cun sunt ***creatinina plasmatică*** și ***clearance-ul de creatinină*** apreciat prin ecuația Cockroft-Gault au fost demonstrate a avea rol prognostic independent în SCA. O valoare a creatininei serice de peste 1.5 mg/dl a fost statuată în Ghidurile Europene ca fiind marker de risc înalt.

Tabelul 3 redă schematic principalii biomarkeri recomandați în diagnosticul BCI.

Tabelul 3 **Biomarkeri în diagnosticul și prognosticul BCI (vezi abrevierile în text)**

Biomarkeri în evaluarea profilului de risc	Biomarkeri cu rol prognostic (în special în SCA)
	Markeri de necroză miocardică cu rol prognostic
	- cTnI, cTnT
	- CKMB, CKMB mass
Glicemie (± test de toleranță la glucoză)	- Mioglobină
Colesterol total, LDL-C, HDL-C	
Trigliceride	***Markeri de inflamație și protrombotici***
Hemoleucograma completă	PCR, hs-PCR
Uree	Număr leucocite
Creatinină (+ clearance creatinină)	VSH
ApoA, ApoB, Lpa	IL-1, IL-6
TSH, fT3, fT4 *	MCP-1, MPO
Homocisteina	sIL-2r
Peptidele natriuretice (NT pro-BNP)	F1.2, FPA

* când există suspiciunea clinică;

IV.4.4. DIAGNOSTICUL IMAGISTIC ÎN IMA

IV.4.4.1. ECOGRAFIA ÎN INFARCTUL ACUT DE MIOCARD

Este binecunoscut faptul că evaluarea ecocardiografică reprezintă astăzi o metodă neinvazivă indispensabilă în urmărirea pacientului cu infarct acut de miocard (IMA). Mai mult decât atât, aplicativitatea acestei explorări pare să cunoască o continuă creștere atât prin dotarea actuală a departamentelor de urgență cu aparate portabile pentru examinare ecocardiografică, cât și prin continua dezvoltare a noilor tehnici ecocardiografice.

Examinarea ecocardiografică transtoracică bidimensională asociată Dopplerului spectral și color rămâne totuși principala tehnică ecocardiografică de evaluare a pacientului cu IMA. Bogăția informației, usurința însușirii tehnicii de examinare de către personalul calificat, chiar și la pacienți critici, folosirea echipamentelor mobile cu posibilitatea achiziționării imaginilor în timp rapid și a analizei acestora „off line" au permis ecocardiografiei transtoracice deținerea în continuare a titlului de referință. Cum ținta în examinarea ecocardiografică transtoracică la pacienții cu IMA o reprezintă în principal aprecierea corectă a tulburărilor de kinetică parietală, atenția producătorilor s-a îndreptat spre o mai bună vizualizare a endocardului. Au apărut astfel aparate ecocardiografice transtoracice ce dețin în softul de examinare bidimensională și cea de-a doua armonică sau posibilitatea cuantificării acustice de tip color kinezis. Ambele proprietăți permit astfel o îmbunătățire a calității imaginii obținute. Dar progresul tehnicii de examinare

transtoracică nu s-a oprit aici, astfel noile ecocardiografe sunt dotate şi cu funcţii suplimentare (exemplu-folosirea tilt sau a modului M anatomic), ce facilitează o mai bună aliniere atât în examinarea de tip M mod ,cât şi în cea Doppler.

Complementare cu examinarea transtoracică, alte noi metode, unele derivate din aceasta, îşi găsesc aplicativitatea în cuantificarea pacienţilor cu IMA. Noile tehnici sunt: ***ecocardiografia transesofagiană, tehnici de doppler tisular, ecocardiografia de stress, aprecierea fluxului coronar în artera descendentă anterioară, ecocardiografia de contrast, ecocardiografia intracoronariană.***

Dacă primele metode pot fi efectuate de către personal antrenat, unele chiar şi la patul bolnavului cu ajutorul aceluiaşi aparat ecocardiografic, ultima examinare implică deplasarea pacientului în laboratorul de angiografie, deprinderea acestei tehnici fiind doar apanajul medicului intervenţionist. La pacienţii cu IMA, în perioada acută, în funcţie de indicaţii, toate cele cinci tehnici menţionate anterior pot fi utilizate (excepţia este ***ecocardiografia de stres***). Aceasta din urmă rămâne tehnica ce se adresează în principal evaluării pacienţilor aflaţi în perioada imediat următoare, permiţând completarea informaţiilor atât în ce priveşte ischemia cât şi viabilitatea miocardică postinfarct.

Informaţiile oferitede ecocrdiografie au rol în diagnosticul pozitiv, diferenţial, în stabilirea complicaţiilor şi a prognosticului postinfarct.

A. Rolul ecocardiografiei în susţinerea diagnosticului pozitiv

Conform evidenţelor statistice, 5% din pacienţii cu sindroame coronariene acute sunt nediagnosticaţi la evaluarea iniţială efectuată în departamentul de urgenţe majore, evaluare bazată pe criteriile clinice si electrocardiografice(1). Astfel, în 2004, în cadrul ghidului ACC/AHA privind managementul pacienţilor cu IMA la secţiunea „recunoaşterea si manegementul în departamentele de urgenţă", tehnicii de examinare ecocardiografică transtoracică i se atribuie pentru prima dată un rol esenţial în *clarificarea* diagnosticului de IMA. Mai mult decât atât, aceasta beneficiează de o indicaţie de **clasa IIa** cu un nivel de **evidenţă B**.

Indicaţia se bazează pe faptul că tulburările de cinetică parietale sunt prezente la 95% dintre pacienţii cu IMA transmural încă din faza precoce a cascadei ischemice, înainte de apariţia modificărilor electrocardiografice. Este raportată o sensibilitate a tehnicii de până la 97% valoare similară cu cea obţinută din dozarea plasmatică a troponinei T(3,4).

Metoda are două ***limite***:

» tulburările de kinetică parietală pot fi detectate ecografic numai dacă miocardul ischemic reprezintă mai mult de 20% din grosimea peretelui ventricular

» valoarea predictiv pozitivă nu depăşeşte 50% deoarece uneori în absenţa cicatricilor nu se poate face o diferenţă între tulburările noi de kinetică şi cele vechi, în acest ultim caz tulburarea de kinetică fiind doar asociată şi nu consecinţa patologiei actuale(5).

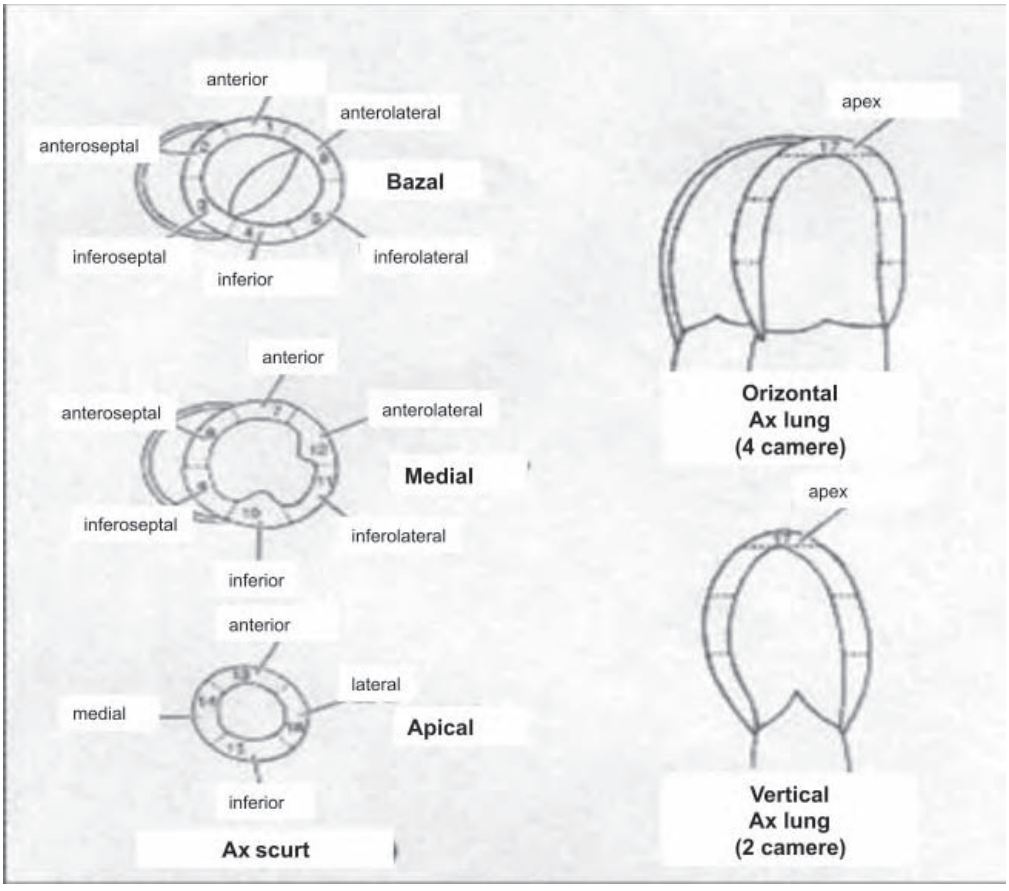
În pofida acestor limite, în 2007 este publicată în European Heart Journal noua definiţie a IMA în care evidenţierea unor regiuni noi de anomalie de contracţie parietală sau pierderea de miocard viabil este suficientă, alături de dinamica enzimatică tipică, pentru susţinerea diagnosticului de IMA(6).

Aprecierea cineticii parietale se bazează pe împărţirea inimii în segmente prin folosirea a trei axe perpendiculare ce secţionează axa lungă a cordului. În 2002 este publicată ultima standardizare a segmentaţiei miocardice din care face parte şi apexul ventricular ca segment de sine stătător. Noul model cuprinde 17 segmente în loc de 16 şi redenumeşte după forma arcului de cerc de 60 grade vechile segmente astfel: anterior bazal şi mediu, anterolateral bazal şi mediu, inferior bazal şi mediu, inferoseptal bazal şi mediu, anteroseptal bazal şi mediu, apical inferior, lateral septal şi anterior şi apex. (▶ Figura 4A, B)

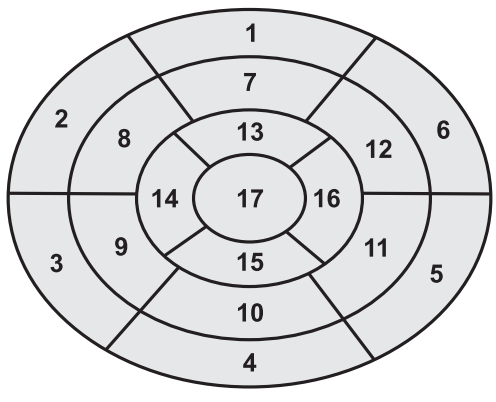
Cuantificarea severităţii tulburărilor de cinetică la pacienţii cu IMA respectă aceleaşi reguli ca şi pentru alte patologii. Se menţine valabilă atribuirea unei cifre de la 1 la 5 pentru fiecare segment în parte: 1-normokinetic, 2-hipokinetic, 3-akinetic, 4-diskinetic, 5-anevrismal. Raportând suma acestor puncte la numărul de segmente se calculează scorul cinetic. Valori de peste 1 indică o disfuncţie sistolică.

Deşi în ghidul menţionat anterior sunt amintite trei dintre ***situaţiile particulare*** în care, pentru orientarea diagnosticului către IMA, se indică evaluare ecocardiografică în practica de zi cu zi, acestea sunt în număr de cel puţin cinci, şi anume:

▶ Figura 4A – Standardizarea segmentației miocardice conform noului model ce cuprinde 17 segmente



▶ Figura 4B – Standardizarea segmentației miocardice conform noului model ce cuprinde 17 segmente



1. Bazal anterior
2. Bazal anteroseptal
3. Bazal inferoseptal
4. Bazal inferior
5. Bazal inferolateral
6. Bazal anterolateral
7. Mediu anterior
8. Mediu anteroseptal
9. Mediu inferoseptal
10. Mediu inferior
11. Mediu inferolateral
12. Mediu anterolateral
13. Apical anterior
14. Apical septal
15. Apical inferior
16. Apical lateral
17. Apex

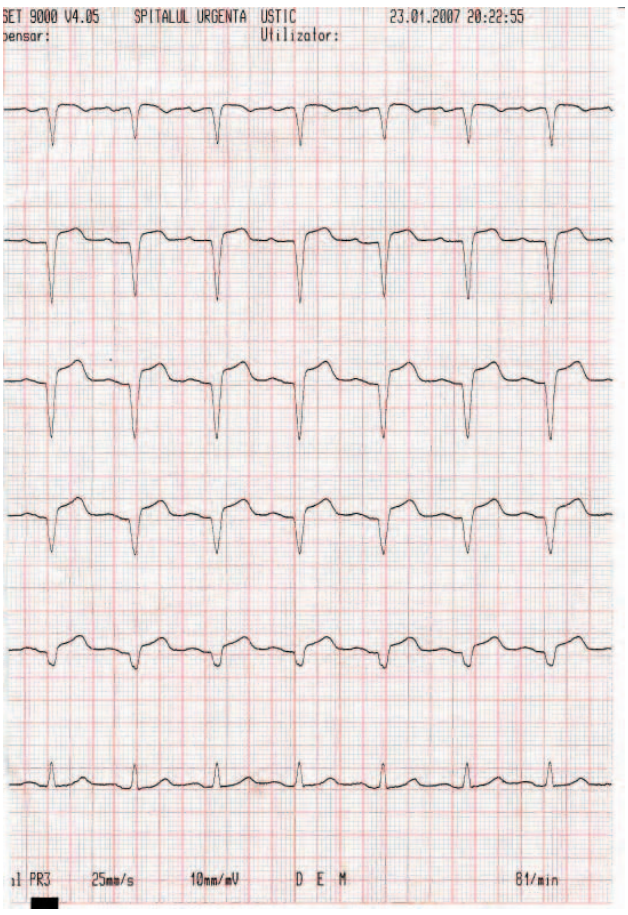
Circulation, 2002, 205, 539-542

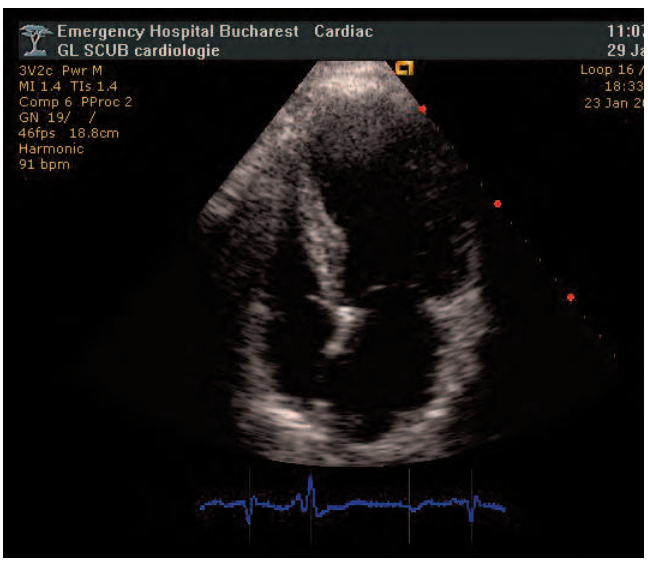
» datele electrocardiografice sunt nondiagnostice
» electrocardiograma de suprafaţa indică un aspect de bloc complet de ram stâng (BRS) sau un ritm de stimulare permanentă
» subdenivelările de segment ST din teritoriul anteroseptal ridică suspiciunea unui infarct miocardic posterior fără ca derivaţiile suplimentare să evidenţieze supradenivelare de segment ST.
» existenţa în antecedente a unui infarct miocardic acut, electrocardiograma păstrând un aspect îngheţat al segmentului ST/T

În aceste situaţii, prezenţa tulburărilor de kinetică parietală concordante cu un teritoriu coronarian cresc mult probabilitatea de ischemie acută miocardică (susţinerea diagnosticului de IMA are nevoie de dovada modificărilor noi), dar fără ca acestea să reprezinte până în prezent o bază a terapiei fibrinolitice. Cum în IMA punctul cheie îl reprezintă revascularizarea miocardică efectuată cât mai precoce, acest grup limitat de pacienţi pare să beneficieze mai degrabă de evaluare invazivă coronarografică, decizia administrării terapiei trombolitice pe baza criteriilor clinice şi electrocardiografice putând genera supra- sau subutilizarea acesteia.

- ***Rolul ecografiei în diagnosticul pozitiv al IMA la pacienţii cu infarct anterior vechi şi anevrism postinfarct.*** La pacienţii cu anevrism ventricular stâng şi aspect electric îngheţat al segmentului ST, dificultatea constă în recunoaşterea unei noi infarctizări în acelaşi teritoriu. În această situaţie, ecocardiografia bidimensională ne ajută doar parţial prin faptul că permite vizualizarea anevrismului ventricular stâng dar nu poate să diferenţieze imaginea acestuia de suprapunerea unei noi infarctizări în acelaşi teritoriu. (▶ Figura 5A, B)

▶ Figura 5A, B – Traseu electrocardiografic A. La pacient cu IM anterior vechi complicat cu anevrism apical ce revine cu durere retrosternală. Se remarcă RS/AV 756/min, aspect de necroză – leziune anterioară (supradenivelare de segment ST de 3 mm). B. Ridicând suspiciunea unei reinfarctizări în acelaşi teritoriu. Imaginea ecocardiografică, bidimensională, apil 4 camere evidenţiază un anevrism ventricular stâng fără a putea aduce alte date suplimentare.



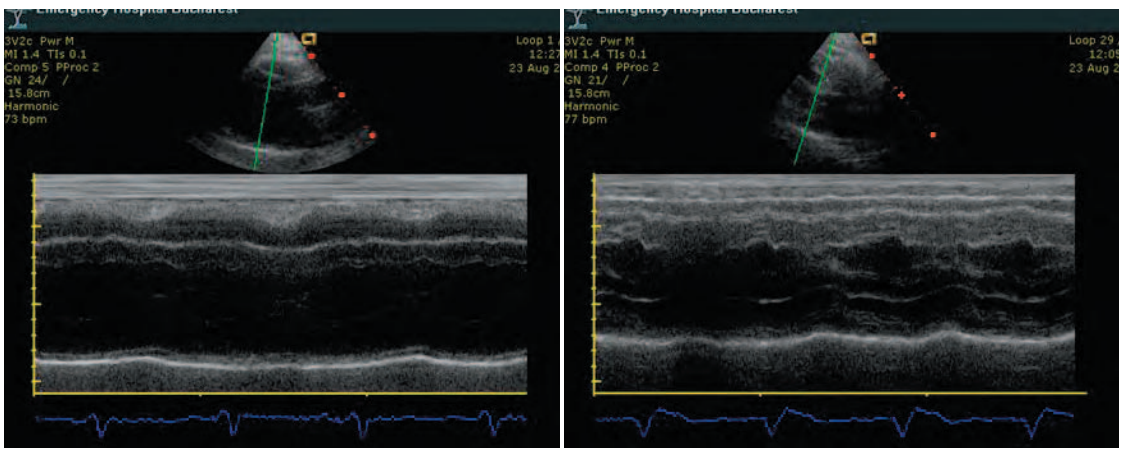


- ***Rolul ecografiei în diagnosticul pozitiv al IMA la pacienții cu BRS*** Interpretarea traseului electrocardiografic la pacienții cu BRS ce se prezintă cu durere toracică face uneori imposibil diagnosticul diferențial între blocul de ram stâng asociat sau nu ischemiei miocardice acute fie că este vorba de prezența sau nu a ocluziei coronariene. Judecata clinică nu este întotdeauna suficientă, acelaşi tablou clinic complex (semne de insuficienţă cardiacă acută şi uneori debit cardiac scăzut) poate fi modalitatea de prezentare atât a pacienților cu IMA complicat cu BRS cât şi a celor cu cardiomiopatie dilatativă ischemică peste care se suprapune o nouă ischemie miocardică. Studii comparative ecocardiografice bidimensionale au reuşit să evidenţieze câteva criterii care pot permite diferențierea BRS de cel asociat ischemiei miocardice şi anume. (▶ Figura 6A, B) (🖹 Tabelul 4)

🖹 Tabelul 4 **Modificari ecografice intalnite in BRS izolat sau asociat cu ischemie**

BRS izolat	BRS asociat cu ischemie
-tulburare de cinetică la nivelul septului interventricular anterior	-afectarea peretelui anterior şi apex
-fără afectarea geometriei ventriculare	-afectarea geometriei ventriculare
- îngroşare sistolică prezentă	-absența îngroşării sistolice
-dissincronism prezent	-dissincronism absent

▶ Figura 6A, B – Ecocardiografie mod M, parasternal ax lung, la pacient cu bloc complet de ram stâng asociat necrozei anterioare (A). Se remarcă pierderea îngroşării sistolice Siv. Aceeaşi înregistrare la pacient cu bloc complet ram stâng fără necroză anterioară (B).



A B

B. Rolul ecografiei în diagnosticul diferențial

Datele furnizate de urmărirea retrospectivă a pacienților cu durere toracică şi supradenivelare de segment ST arată că erorile diagnostice în interpretarea apartenenței supradenivelării ST la o altă patologie decât ocluzia coronariană sunt minime. În continuare prezentăm câteva din entitățile clinice în care evaluarea ecocardiografică poate susține un diagnostic sau altul.

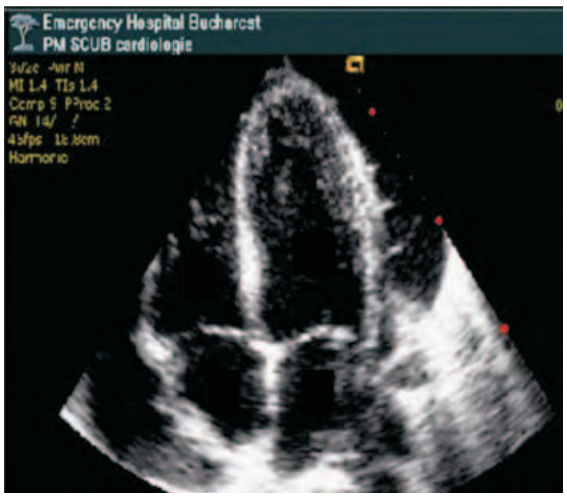
Aspectul electric ce sugerează ***repolarizarea precoce*** poate ascunde uneori IMA. Prezența tulburărilor de cinetică parietală constituie un argument important în favoarea IMA în conformitate cu criteriile menționate anterior în definiția IMA.

Pericardita este citată în diagnosticul diferențial al IMA în special în situația în care modificările electrocardiografice sunt strict localizate şi aparent concordante cu un teritoriu coronarian. Prezența revărsatului lichidian pericardic ca spațiu lipsit de ecouri între cele două foițe pericardice caracterizează pericardita lichidiană (▶ Figura 7). Absența însă a lichidului pericardic asociat absenței tulburărilor de cinetică parietală orientează mai degrabă spre pericardita fibrinoasă decât spre IMA. Există şi situații rare când pacientul cu IMA se prezintă tardiv ca urmare a unei complicații pericardice. În această situație prezența tulburărilor segmentare de cinetică parietală asociate revărsatului lichidian pericardic contribuie la diferențierea acestei complicații de afectarea primară pericardică.

În prezența modificărilor electrice cu supradenivelare de segment ST la un pacient aparent fără factori de risc cardiovasculari sau hipertensiv cu valori necontrolate putem include în diagnosticul diferențial al IMA şi ***disecția***

de aortă cu implicarea unei artere coronare. În această situație rară, examenul ecocardiografic transtoracic și transesofagian au un rol esential. Două sunt elementele ecografice *patognomonice* ce susțin diagnosticul de disecție de aortă, și anume (▶ Figura 8A, B, C, D):

▶ Figura 7 – Imagine ecocardiografică bidimensională, apical 4 camere la pacient cu durere intensă retrosternală prelungită (24ore) si supradenivelare ST cu aspect convex in aproape toate derivatiile. Se vizualizează lichid pericardic circumferențial în cantitate mare bogat în fibrină



» vizualizarea faldului de disecție cu separarea celor două lumene
» vizualizarea porților de intrare și ieșire

Ca elemente *ajutătoare* putem avea: dilatarea aortei ascendente, prezența insuficienței aortice, prezența revărsatului lichidian pericardic. Atunci când la examinarea transtoracică lipsesc elementele ecocardiografice patognomonice, diferențierea este mult mai dificilă, identificarea semnelor ajutătoare putând orienta diagnosticul, dar pentru susținerea acestuia sunt necesare explorări suplimentare(tomografie sau arteriografie).

În ***embolia pulmonară,*** suprasolicitarea de presiune a ventriculului drept poate determina apariția pe electrocardiograma de suprafață a aspectului electric caracteristic IMA. Suspiciunea de embolie pulmonară se bazează pe evidențierea la examenul ecocardiografic transtoracică. (▶ Figura 9A, B, C, D, E)

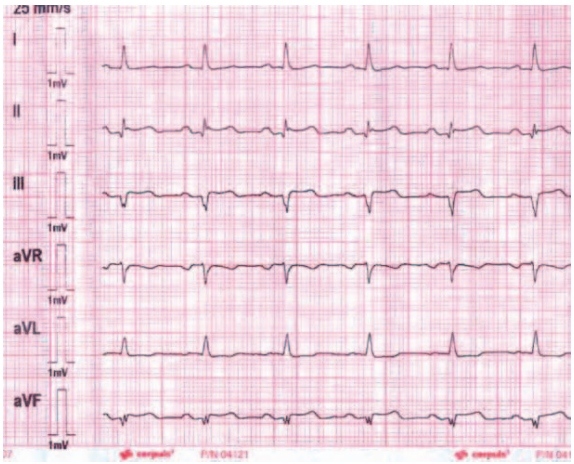
» cavităților drepte dilatate
» mișcarea paradoxală a septului interventricular
» hipokinezia peretelui liber ventricular drept
» deplasarea septului interventricular de partea stângă
» dilatarea venei cave inferioare

De menționat că modificările descrise (excepție fiind cea de-a treia) nu sunt specifice emboliei pulmonare, ele putând apare și în infarctul de ventricul drept. Nici cuantificarea presiunii sistolice în artera pulmonară (PAPs) pe jetul de regurgitare tricuspidiană nu pare să ajute la susținerea unui diagnostic sau altul. Astfel, dacă în infarctul de ventricul drept PAPs este normală, în embolia pulmonară acută deseori regurgitarea tricuspidiană este liberă între cavități astfel încât legea lui Bernoulli nu mai este valabilă, iar metoda conduce la subevaluarea presiunii sistolice. Diferențierea de ***infarctul de ventricul drept*** se bazează din punct de vedere ecografic pe criterii care sunt prezentate în 🗎 Tabelul 5.

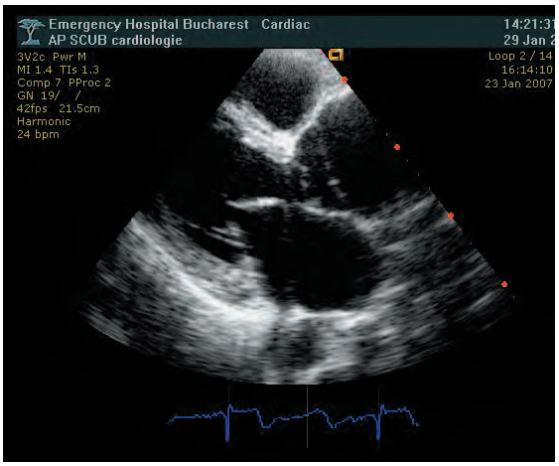
🗎 Tabelul 5 **Caracteristici ecografice în IMA de VD și embolia pulmonară**

Infarct de ventricul drept	Embolie pulmonară
-hipokinezie apicală	-hipokinezie perete liber ventricular
-tulburare de cinetică segmentară inferolaterală prezentă	-absenta altor tulburari de cinetica
-flux sistolic pulmonar simetric	-flux pulmonar sistolic cu timp de ascensiune scăzut

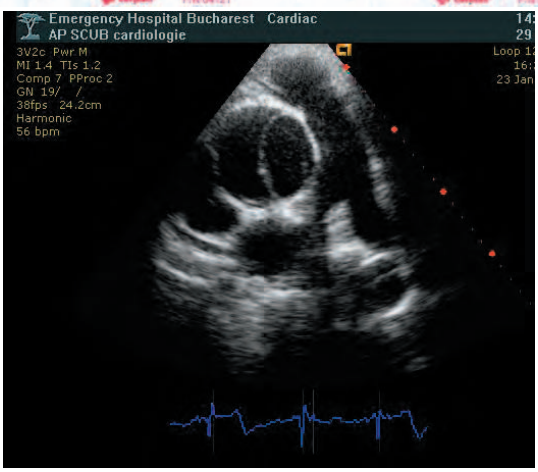
▶ Figura 8A, B, C, D – Înregistrare electrocardiografică (a) la pacient, hipertensiv cu durere intensă retrosternala debutată de 30 min. Se remarcă RS, AV 60b/min, cu aspect de leziune epicardica inferioara. Ecocardiografia bidimensională, in incidențele parasternal ax lung (b) și parasternal ax scurt (c) pune in evidenta dilatatia aortei ascendente ce prezinta in interiorul lumenului imagine caracteristica pentru fald de disecție. Examenul Doppler color parasternal ax lung (d) evidențiază jetul ce traversează faldul intimal, grosimea jetului corespunzând diametrului porții de intrare.



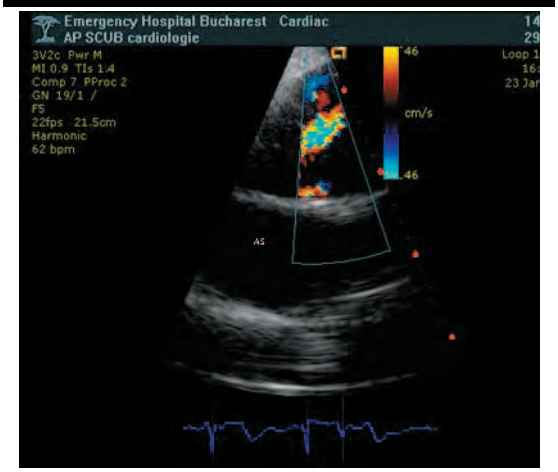
A



B



C



D

Este cunoscută limita tehnicii ecocardiografice transtoracice în diferențierea IMA de ***miocardita acută*** neexistând până în prezent studii care să-și propună un diagnostic diferențial ecocardiografic al celor două afecțiuni, susținerea diagnosticului de miocardită fiind imposibil fără imagistica de tip rezonanță magnetică nucleară.

C. Rolul ecocardiografiei în diagnosticul complicațiilor

Pricipalele indicații de efectuare a examinării ecografice transtoracice în perioada acută a IMA au un nivel de **evidență C** sunt reprezentate de:

» evaluarea pacienților cu deteriorare hemodinamică fie că este vorba de edemul pulmonar acut sau sindromul de debit cardiac scăzut (acesta din urmă incluzând și infarctul de ventricul drept)
» evaluarea unui suflu nou apărut
» evaluarea pacienților cu frecătură pericardică sau cu mărirea radiologică a opacității cardiovasculare
» evaluarea pacienților cu supradenivelare persistentă de segment ST

În fața unui pacient cu deteriorare hemodinamică poate fi aplicat următorul algoritm simplu de examinare ecocardiografică.

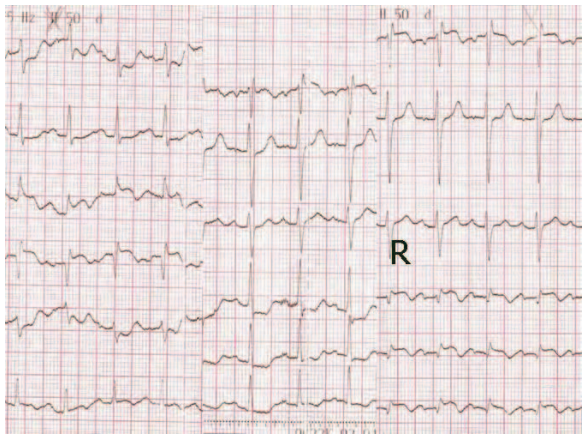
Funcția sistolică a ventriculului stâng afectată

da

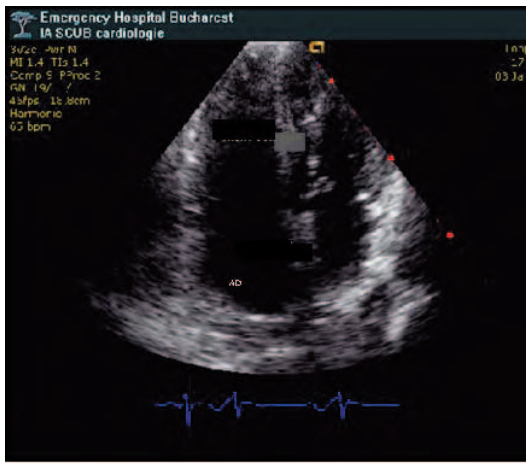
nu

» evaluarea funcției ventriculului drept prin aprecierea excursiei inelului tricuspidian
» căutarea complicațiilor mecanice de tipul regurgitării mitrale ischemice, ruptura septului interventricular
» verificarea spațiului pericardic iar dacă lichidul pericardic este prezent stabilirea ecogenicității acestuia

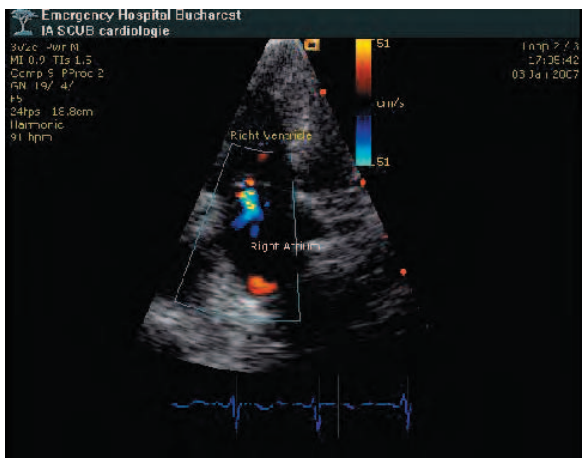
▶ Figura 9A, B, C, D, E – Traseu electrocardiografic (a) la pacient dispneic și cu durere toracică anterioară . Se evidențiază RS, AV 90b/min, cu supradenivelare ST si unde T negative in derivatiile drepte dar si inferiore. Imaginea ecocardiografica bidimensionala, apical 4camere (b) arata dilatarea importanta a cavitatilor drepte ce depasesc ca dimensiuni cavitatile stangi , cu un aspect aplatizat al septului interventricular în diastola sugerand presini crescute în cavitatile drepte. Jetul de regurgitare tricuspidiana este cuantificat la examenul Doppler color(c) iar anvelopa fluxului utila in cuantificarea presiunii in artera pulmonara la evaluarea Doppler continuu (d). Examenul computer tomografic(e) a confirmat embolia pulmonara prin evidentierea imaginilor lacunare in ambele ramuri ale arterei pulmonare.



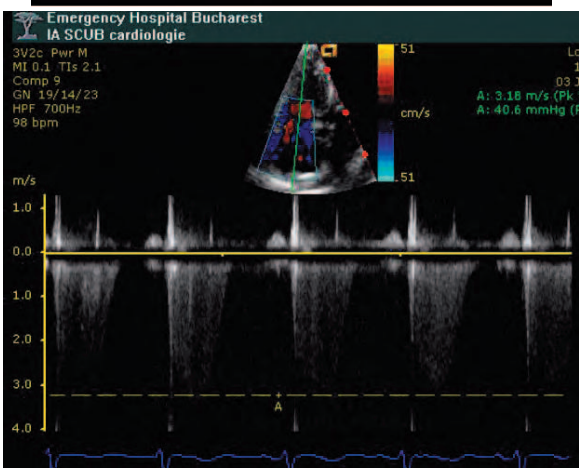
A



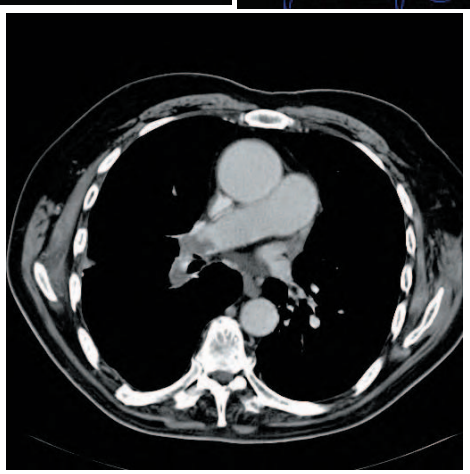
B



C



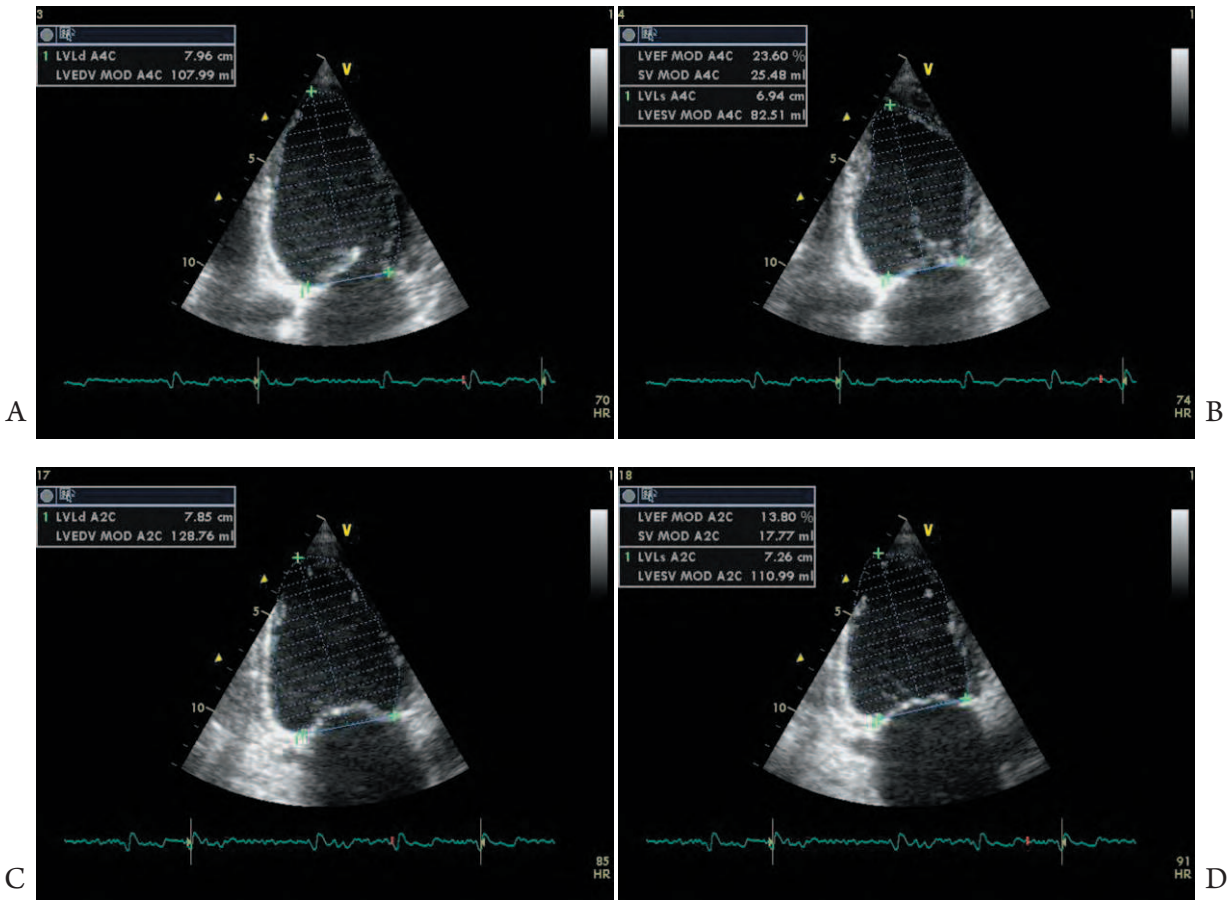
D



E

Aprecierea ***funcției sistolice*** se bazează pe parametrii clasici cunoscuți. În defavoarea efectului vizual la pacienții cu IMA vine cuantificarea calitativă prin folosirea tehnicii Simpson biplană ce stabilește totodată și valorile volumelor ventriculare (▶ Figura 10A, B, C, D). O valoare a acesteia de sub 40% reprezintă un parametru independent de prognostic și tratament. Bine corelat cu valoarea fracției de ejecție este și scorul de cinetică parietală ca și indicele de performanță miocardică calculat prin raportarea sumei dintre timpul de contracție și relaxare izovolumetrică la perioada de ejecție.

▶ Figura 10A, B, C, D – Calcularea fracției de ejecție cu metoda Simpson la pacient cu infarct miocardic inferoposterolateral acut după măsurarea volumelor ventriculului stâng în incidența apicală 4camere diastolă (A) sistolă (B) și 2 camere diastolă (C) sistolă (D).

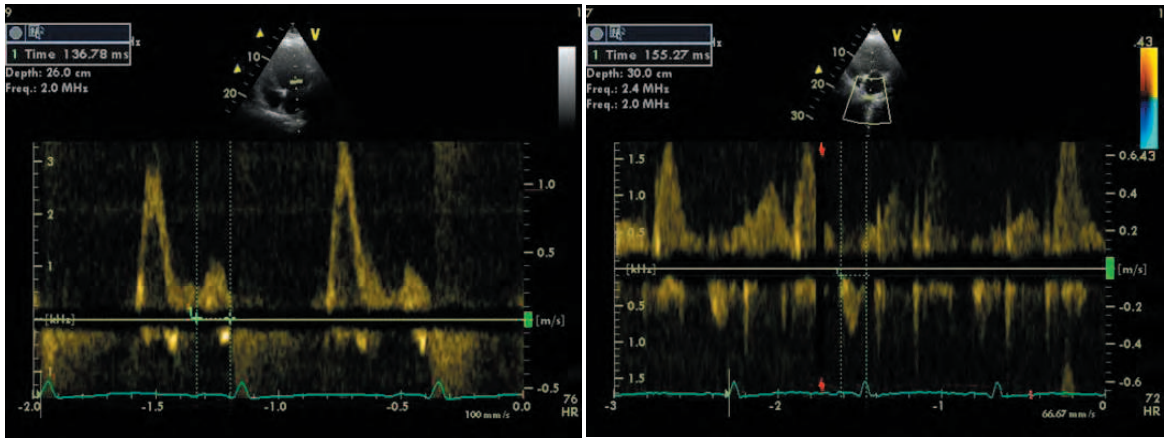

1 LVLd A4C 7.96 cm
LVEDV MOD A4C 107.99 ml
LVEF MOD A4C 23.60 %
SV MOD A4C 25.48 ml
1 LVLs A4C 6.94 cm
LVESV MOD A4C 82.51 ml
1 LVLd A2C 7.85 cm
LVEDV MOD A2C 128.76 ml
LVEF MOD A2C 13.80 %
SV MOD A2C 17.77 ml
1 LVLs A2C 7.26 cm
LVESV MOD A2C 110.99 ml
A
B
C
D

Pentru ***funcția diastolică*** este necesară o analiză mult mai laborioasă a curbelor Doppler înregistrate prin eșantioane plasate atât la vârful valvei mitrale cât și în vena pulmonară dreaptă superioară alături de tehnici de Doppler tisular. Deși există parametrii ecografici validați în cuantificarea presiunii telediastolice a ventriculului stâng ca, de pildă, diferența dintre durata undei A pulmonare și cea mitrală sau raportul velocităților undelor E înregistrate la examen Doppler pulsat și tisular; aceștia nu sunt indicați în urmărirea și ghidajul terapiei la pacienții instabili hemodinamici. (▶ Figura 11A, B)

Ecocardiografia este examenul cheie în diagnosticul complicațiilor mecanice post IMA .

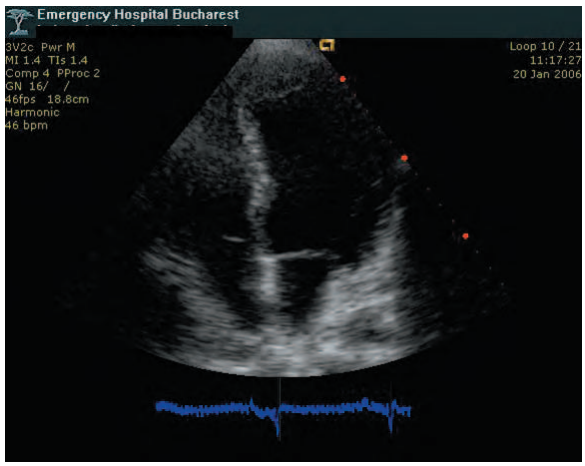
Tromboza acută intraventriculară se identifică ecografic prin prezența unei mase ecogene ce tapetează zona de infarct fiind mai frecvenți în infarctele anterioare. (▶ Figura 12) Trebuie precizata dimensiunea acestora, ecogenitatea (cresterea ecogenitatii este echivalenta unor trombi vechi) ca si mobilitatea sau aspectul pediculat. În cazul ferestrelor ecografice dificile sunt indicate tehnicile de contrast pentru o mai bună vizualizare a acestora. Atentia la posibilele imagini fals pozitive asa numitul artefact de apex ce poate fi evitat prin utilizarea unor transductori cu frecvente înalte.

▶ Figura 11A, B – Înregistrare ecocardiografică Doppler pulsat la vârful valvei mitrale (a) și la orificiul de vărsare a venei pulmonare drepte superioare (b) la pacient cu infarct miocardic anterior acut. Se înregistrează curbe ale velocitatilor fluxului sugestive pentru patern restrictiv. În acest caz diferența între durata fluxului retrograd în venele pulmonare și durata undei A transmitrale nu este suficientă pentru susținerea creșterii presiunii telediastolice în ventriculul stîng peste 18mmHg.



A B

▶ Figura 12 – Imagine ecocardiografică bidimensională 4 camere la pacient cu infarct miocardic anterior acut. Este vizibilă formațiunea ecogenă ce tapetează apexul ventriculului stâng sugestivă pentru tromboza intracavitară



Ruptura acută a septului interventricular, atunci când este suspicionată, trebuie căutată în planuri de examinare neconvențională. Deoarece ruptura este sub forma unui traiect serpiginos, aceasta se identifică mai ușor prin folosirea tehnicii de scanare cu ajutorul Dopplerului color. (▶ Figura 13) Odată identificat fluxul turbulent se trece la examinarea bidimensională pentru a aduce detalii anatomice privind localizarea, raportul defectului cu restul structurilor cardiace ca și stabilirea mărimii acestuia. (▶ Figura 14) Prin alinierea la fluxul color a Dopplerului continuu se poate cuantifica presiunea în artera pulmonară ca diferența dintre valoarea TA sistolice și gradientul interventricular. Preoperator trebuie oferite chirurgului și date privind funcția ventriculului stâng și drept ca și semnificație hemodinamică a șuntului prin calcularea raportului debitelor. Aproape întotdeauna informațiile oferite de examinarea transtoracică sunt suficiente astfel încât folosirea tehnicilor de tip transesofagian sau contrast se restrânge doar pentru cazurile nondiagnostice la examinarea anterioară.

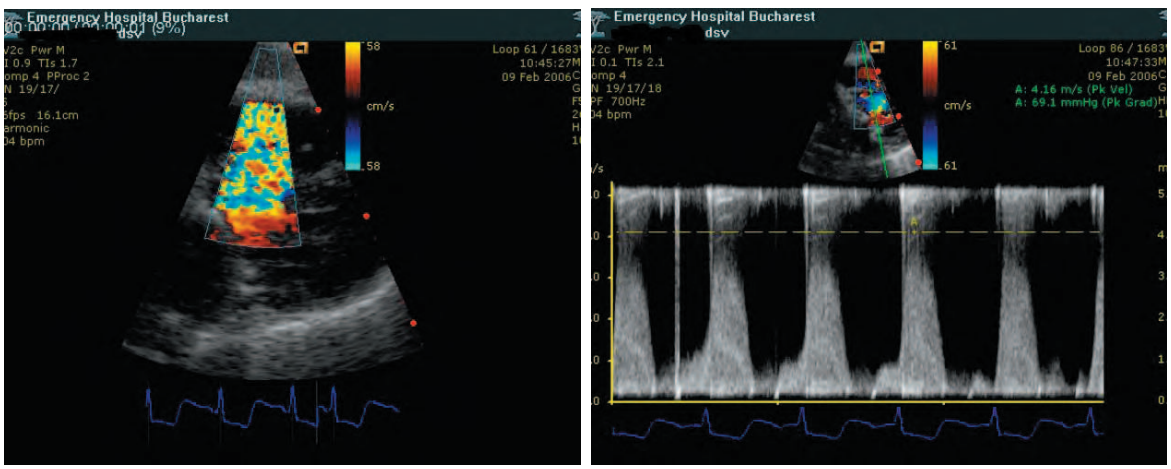
Ruptura peretelui liber ventricular este în general o complicație letală. Atunci când evoluția este subacută prin formarea unui tromb ce tapetează pericardul visceral, acesta funcționând ca un sistem tampon, examinarea ecocardiografică reprezintă singura metodă de susținere a diagnosticului. Prin această tehnică se vizualizează atât cantitatea și consecința hemodinamică a revărsatului lichidian pericardic, cât si caracterele lichidului, patognomonic pentru

hemopericard fiind prezența unor ecodensități intrapericardice deseori organizate sub forma unui trombus ce tapetează zona de ruptură.

Pseudoanevrismul apare atunci când ruptura implică doar grosimea miocardului fără afectarea pericardului visceral. Diferențierea de un anevrism ventricular se bazează pe urmatoarele criterii ecocardiografice:

Anevrism	**Pseudoanevrism**
-perete compus din miocard	-perete realizat doar de pericard
-gât larg	-gât îngust
-localizare frecvent apicală	-localizare frecvent inferobazală
	-prezența fluxului du-te vino dinspre și către anevrism

▶ Figura 13A, B – Înregistrări ecocardiografice bidimensionale la pacient cu ruptură de sept interventricular post infarct miocardic acut inferior. Imaginea ecocardiografică bidimensională subcostală pune în evidență defectul prin vizualizarea la examen Doppler color a unui flux turbulent dreapta -stânga prin defect (A). Trasarea anvelopei fluxului înregistrat în Doppler continuu permite aprecierea presiunii în artera pulmonară (B).

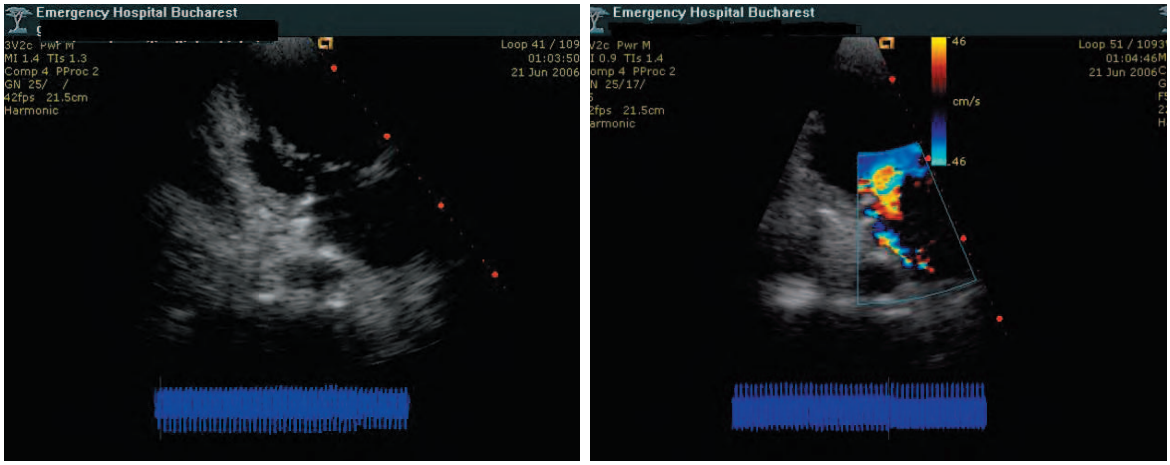


A B

În evaluarea ***regurgitării mitrale acute postinfarct,*** examinarea ecocardiografică a înregistrat cele mai mari progrese. În funcție de mecanismul ecocardiografic ce stă la baza producerii fenomenului, noul ghid privind valvulopatiile face referință la trei entități: *ruptura de mușchi papilar, regurgitarea mitrală secundară restricției foiței posterioare și regurgitare mitrală funcțională* în care aparatul valvular este structural normal și funcția ventriculară sever afectată. Cum tabloul pacienților cu IMA și ***ruptură de mușchi papilar*** este deseori acut sub forma edemului pulmonar, datele ecocardiografice se obțin cu dificultate. Evidențierea *mișcării de flail* al valvei mitrale cu sau fără fragment de mușchi papilar atașat sau a unei *soluții de continuitate* la capătul pilierului sunt întotdeauna patognomonice. (▶ Figura 15) Diferențele de presiune între cavități fiind mici fac ca vizualizarea jetului de regurgitare la examinarea Doppler color să fie dificilă. Elemente *ajutătoare* în susținerea diagnosticului: jetul are orientare opusă cuspei afectate iar atriul stâng are deseori un volum normal. (▶ Figura 15A) Nu este necesară cuantificarea severității , regurgitarea fiind încadrată ca severă ca urmare a tipului de mecanism. Atunci când imaginea transtoracică este dificilă se impune evaluare ecografică transesofagiană cu pacient sedat și deseori intubat(tabloul clinic fiind de edem pulmonar).

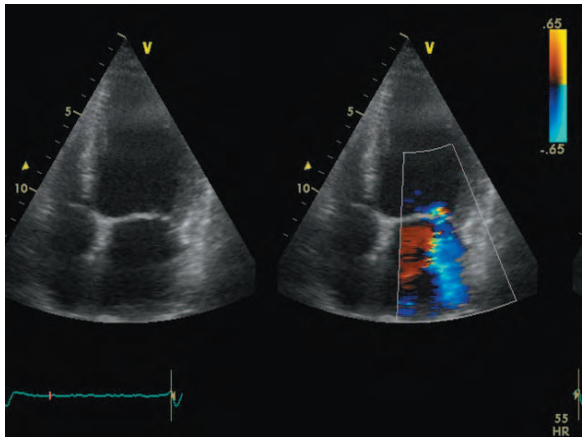
Regurgitarea mitrală ischemică este consecința modificărilor geometriei aparatului valvular mitral cu restricția în sistolă a foiței posterioare. (▶ Figura 15 B) O evaluare ecocardiografică completă trebuie să precizeze și severitatea acesteia cu mențiunea că un volum regurgitant de peste 30 ml caracterizează o regurgitare severă (comparativ cu valoarea de 60 ml din regurgitările clasice). (▶ Figura 15C) Deoarece în acest caz jetul de regurgitare este excentric, cuantificarea se bazează în primul rând pe mărimea venei contracta și a ariei de convergență a fluxului, ultima metodă permițând și obținerea unei valori cantitative în ce privește volumul regurgitant. Este de reținut că formula se aplică atunci când aspectul zonei de convergență sugerează o sferă și nu este valabilă când aceasta ia o formă eliptică, deși s-a încercat corecția de unghi. Măsurarea tenting aria în sistolă , în incidență parasternală, ca aria triunghiului format între foițele mitrale și inelul mitral, ca și măsurarea unghiului format de acestea cu planul inelului mitral sunt alți doi parametri ecocardiografici importanți în stabilirea indicației operatorii și a evoluției ulterioare.

▶ Figura 14A, B – Imagine ecocardiografică bidimensională 2 camere la pacient cu ruptură parțială de mușchi pilier posteromedial. Se evidențiază dehiscența parțială a vârfului mușchiului pilier (A). Corespunzător acesteia la examenul Doppler color se vizualizează jet turbulent de regurgitare mitrală în atriul stâng (B).

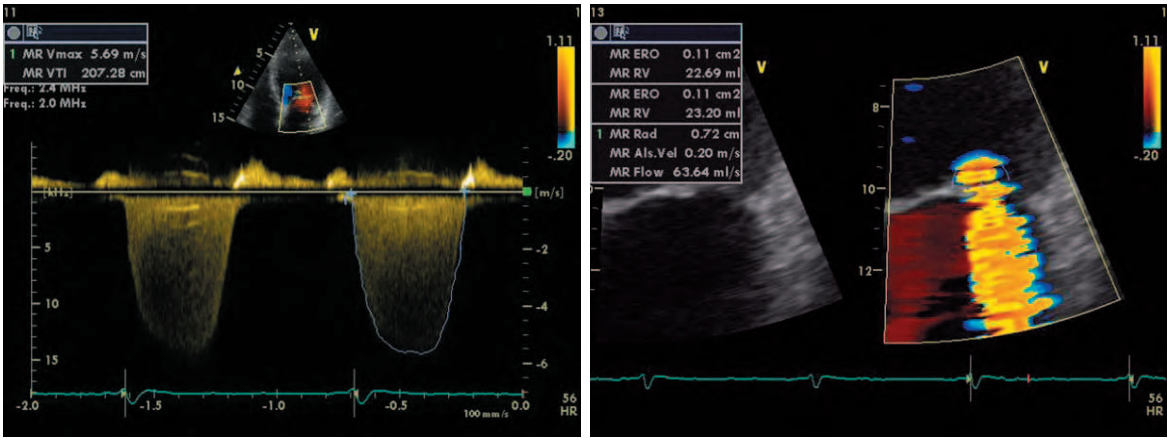


A B

▶ Figura 15A, B, C – Înregistrare ecocardiografică la pacient cu insuficiență mitrală severă ischemică. În incidența apicală 2c se remarcă restricția foiței posterioare, corespunzător acesteia la examen Doppler color regurgitare mitrală severă cu jet excentric spre peretele posterolateral (A). Pentru aprecierea severității regurgitării mitrale s-a cuantificat volumul regurgitant trasând anvelopa de regurgitare mitrală (B) și ulterior măsurând inițial raza PISA (C).



A


MR Vmax 5.69 m/s
MR VTI 207.28 cm
MR ERO 0.11 cm2
MR RV 22.69 ml
MR ERO 0.11 cm2
MR RV 23.20 ml
MR Rad 0.72 cm
MR Als.Vel 0.20 m/s
MR Flow 63.64 ml/s

B C

În *faza cronică* a IMA, rolul examinării ecocardiografice constă în identificarea prezenței sau nu a anevrismului ventricular stâng asociată sau nu cu tromboză intracavitară, aprecierea remodelării ventriculare cronice asociate

sau nu cu regurgitarea mitrală precum și a Sindromului Dressler. ***Anevrismul ventricular stâng*** se formează prin cicatrizarea miocardului infarctat și apare ecografic ca o zonă hiperecogenă subțire care depășește conturul cardiac atât în sistolă cât și în diastolă. Un buletin ecografic complet trebuie să cuprindă valoarea distanței de la gura anevrismului la planul inelului mitral, ca și implicarea sau nu a peretelui lateral la formarea anevrismului, detalii utile chirurgilor în stabilirea opțiunii de remodelare chirurgicală. Pentru cuantificarea ***remodelării cronice*** se folosesc ecografic aceeași indicatori ca și în evaluarea funcției sistolice(volumele ventriculare, performanța sistolică) alături de cei utilizați pentru aprecierea severității regurgitării mitrale funcționale.

Asociată tehnicii clasice de examinare transtoracică, în situații speciale, evaluarea pacientului cu IMA se poate realiza și cu ajutorul altor metode ecocardiografice.

Despre unele dintre acestea, ca de pildă, ***ecocardiografia transesofagiană*** putem spune că este o metodă semi-invazivă ce necesită un minim grad de sedare a pacientului pentru ca aceasta să fie tolerată. Din acest motiv examinarea este indicată doar atunci când există suspiciunea unei complicații mecanice fie că este vorba de ruptura de sept interventricular sau de disfuncționalitatea aparatului valvular mitral cu regurgitare mitrală acută secundară și mult mai rar în faza tardivă atunci când ne propunem aprecierea severității și mecanismului regurgitării mitrale secundare remodelării cronice.

Evaluarea ***ecocardiografică a fluxului coronar*** în segmentele proximale ale arterei descendente anterioare este o metodă laborioasă, achizițiile fiind greu de realizat uneori și la pacienți stabili, cu atât mai greu la pacienții cu IMA. Dacă starea pacientului permite o examinare de mai lungă durată, atunci această tehnică poate aduce informații despre semnificația funcțională a stenozelor și poate aprecia rezerva de flux coronarian. Măsurarea timpului de decelerare diastolică pare să fie o metodă promițătoare și pentru aprecierea perfuziei la nivel tisular.

Identificarea agenților de contrast capabili să poată traversa circulația pulmonară și să persiste mai mult decât bulele de aer la nivel cardiac a reprezentat un mare progres în introducerea ***tehnicilor de contrast intramiocardic*** ca modalitate de evaluare a pacientului cu IMA – tehnici folosite până nu de mult doar pentru detecția șunturilor intracardiace. Se poate obține astfel o mai bună vizualizare a liniei de demarcare a endocardului la pacienții cu fereastră ecografică dificilă cât și date similare celor oferite până acum doar de examinarea scintigrafică, opacifierea structurii miocardice de către substanța de contrast fiind in directă relație cu gradul perfuziei tisulare. Cu această tehnică este posibilă determinarea simultană a îngroșării miocardice, a cineticii și a perfuziei miocardice. Aceasta are două *indicații* majore la pacienții cu IMA și anume: pentru aprecierea mărimii infarctului, a reperfuziei și, pe baza acesteia, a viabilității miocardice postinfarct.

Mai mult decât atât, dezvoltarea ***tehnicilor de tip Doppler tisular*** fac ca și componenta subiectivă în aprecierea tulburărilor de cinetică parietală prin examinare transtoracică bidimensională să dispară. Imagisticile de tip strain, strain rate sau tracking, obțin, prin plasarea a mai multor eșantioane la nivelul structurii miocardice, o cuantificare mult mai exactă a profilelor velocităților ca și a deformărilor în mai multe regiuni miocardice simultan, permițând comparația obiectivă a acestor parametri. Tehnica este laborioasă și se adresează în principal pacienților aflați în perioadă cronică și în special a celor ce îndeplinesc criteriile clasice pentru resincronizare.

Ecocardiografia de stress cu dobutamină reprezintă astăzi o tehnică indispensabilă evaluării pacienților cu IMA deoarece aduce informații privind atât ischemia reziduală cât mai ales viabilitatea miocardică postinfarct. Astăzi, aplicativitatea ei pare să includă și examinarea în faza precoce a pacienților cu IMA cu prezentare tardivă, peste 24 ore, când dovada prezenței viabilității miocardice ar susține beneficiul revascularizării intervenționale și la această categorie de pacienți.

În concluzie, putem spune că interesul pentru imagistica ecocardiografică post IMA este în continuă ascensiune, valoarea informației oferită prin această tehnică fiind din ce în ce mai mare cu implicații fiziopatologice și terapeutice dovedite.

IV.4.4.2 METODE RADIONUCLINICE, RM CARDIACĂ

Scintigrafia miocardică de perfuzie (SMP) este metoda standard actuală, validată de multiple studii, prin metoda tomografiei computerizate cu emisie de un singur foton (**SPECT**), cu achiziție sincronă cu ECG (**gating**) pentru evaluarea simultană a perfuziei și a funcției miocardice prin metode radionuclidice. Multipli trasori scintigrafici au fost folosiți de-a lungul timpului, de la tehnețiul pirofosfat care se fixa în zona de necroză, indicând extensia cicatricii miocardice, până la trasorii de perfuzie ca taliul (Tl-201) și tehnețiul (Tc-99m) sestamibi sau tetrofosmin și trasorii

mai noi de metabolism miocardic (bazați pe analogi de acizi grași) ca acidul beta-metil-paraiodofenilpenatdecanoic marcat cu I-123 (^{123}I-BMIPP).

Rolul tehnicilor izotopice în **diagnosticul și triajul la camera de gardă al pacienților cu durere toracică acută** este cunoscut și explorat în numeroase studii multicentrice, în care SMP și-a dovedit atât valoarea predictivă negativă optimă față de celelelate metode de diagnostic, cât și eficiența în raportul cost-beneficiu, permițând reducerea semnificativă a costurilor legate de spitalizarea și explorarea ulterioară a acestor pacienți.

Metodele radionuclidice au *cea mai mare valoare predictivă negativă dintre toate metodele non-invazive folosite în diagnosticul ischemiei miocardice*, fiind dovedit de studii faptul că ***o scintigrafie miocardică de perfuzie normală se asociază cu un risc anual de evenimente cardiace majore mai mic de 1% (practic 0,6% pe an)***.

Injecția de radiotrasor (taliu-201 sau produși de tehnețiu dintre care cei folosiți actual sunt Tc-99m sestamibi și Tc-99m tetrofosmin) se face în timpul durerii toracice, în repaus. Hipocaptarea trasorului la repaus în durere sau la stress cu reversibilitate la repaus semnifică ischemie, deci examen MPI pozitiv. O captare a trasorului normală în durere sau post-stress arată examen negativ, cu mare valoare predictivă negativă pentru absența BCI. Reconstrucția SPECT a miocardului poate fi redată sub forma hărților polare ("bull's eye"), cu redarea tuturor segmentelor miocardice în monoplan, cu baza cordului la periferie și apexul la mijloc. Se pot astfel descrie defectele de captare în extensie, localizare și teritoriu coronarian afectat pe cele 17 segmente standardizate internațional, iar anumite softuri permit și evaluarea cantitativă a captării radiotrasorului. Sumarea scorurilor segmentare la efort și la repaus conduce la un scor global, numit scor sumar de stress (SSS), respectiv scor sumat de repaus (summed rest score, SRS), în timp ce diferența dintre SSS și SRS oferă scorul sumat diferențial (summed difference score, SDS), sau extensia miocardului ischemic (la risc). Metoda este validată ca rol prognostic al scorurilor respective în sindroame coronariene acute și este relativ independentă de observator.

În diagnosticul durerii toracice acute, MPI oferă deci imediat informații privind:

» prezența ischemiei;
» localizarea ischemiei (teritoriul coronarian afectat), aspect important mai ales la pacienții cu sechele de infarct, bloc major de ram stâng vechi, revascularizare miocardică anterioară, pacemaker;
» extensia miocardului la risc.

O limită a imagisticii radionuclidice în diagnosticul durerii toracice acute este aceea că examenul în repaus nu poate face diferența între ischemia acută, infarctul acut și sechela de infarct (cicatrice miocardică); cicatricea poate fi însă diferențiată de zona miocardică ischemică prin protocoale de stress;

În infarctul miocardic acut (IMA), metodele radionuclidice au un rol bine stabilit, cu posibilitatea de a explora mai multe aspecte:

» vizualizarea miocardului la risc;
» definirea extensiei necrozei miocardice (a dimensiunii infarctului) și a cantității de miocard salvat;
» evaluarea efectului terapiilor de reperfuzie.

Radioizotopii folosiți pot fi Tc-99m pirofosfat, care se fixează în aria de necroză, definind dimensiunea infarctului, cu rol astăzi istoric (nu se mai folosește în practica nucleară curentă), taliu-201 (Tl-201) și compușii de Tc-99m sestamibi și tetrofosmin, cu ultimii doi fiind publicate peste 10 studii randomizate de definiție a extensiei necrozei miocardice. Taliul și compușii de Tc-99m folosiți azi se fixează numai în celulele miocardice viabile, mecanismul de fixare presupunând integritatea membranelor celulare și mitocondriale. Zona de ischemie/ necroză se va defini astfel ca o zonă rece, de hipofixare. Se înregistrează absența captării trasorului în zona de cicatrice/ischemie transmurală și hipocaptare în zona de infarct/ ischemie non-transmurală. Pentru a diferenția ischemia de necroză, se folosesc **protocoale de stress.** Metoda se numește **scintigrafie miocardică de stress de perfuzie (stress MPI SPECT)** și folosește atât stressul fizic de tipul testului ECG de efort clasic, pentru pacienții cu risc scăzut, cât și stressul farmacologic, fie cu compuși simpatomimetici de tipul dobutaminei, fie cu agenți farmacodinamici vasodilatatori de tipul adenozinei și dipiridamolului, care induc heterogenitate de perfuzie în zona lipsită de rezervă de flux coronariană (ischemică). Agenții farmacodinamici vasodilatatori sunt cei mai folosiți în sindroamele coronariene acute, fiind lipsiți de riscuri și cu reacții adverse minime pentru pacient.

Pentru pacienții cu infarct miocardic acut cert, diagnosticat, MPI SPECT are valoare dovedită în aprecierea ariei de miocard la risc, a extensiei finale a infarctului și deci a cantității de miocard "salvat" (1), cu excelentă corelație cu anatomia patologică și în evaluarea efectului terapiei de reperfuzie.

Injectarea unui trasor radionuclidic cu Tc-99m (sestamibi sau tertrofosmin) la prezentarea pacientului cu IMA (la camera de gardă) permite achiziționarea imaginilor tardiv, după aplicarea tratamentului de reperfuzie faramacologic sau intervențional (la 6-8, chiar 10 ore de la injecție) și după stabilizarea pacientului. Cu o scinticameră modernă, achiziția imaginilor se poate face în 15 minute și permite aprecierea zonei ischemice din momentul injectării, care reprezintă miocardul la risc. O a doua achiziție, la câteva zile de evoluție, va arăta după reperfuzie și rezoluția stunning-ului miocardic, miocardul infarctat (extensia necrozei), din diferența față de cele două imagini putându-se aprecia cantitatea de miocard salvat.

Evaluarea prognosticului post-infarct reprezintă indicația actuală principală a tehnicilor radionuclidice. La pacienții cu infarct miocardic acut se poate efectua SPECT MPI de stress cu adenozină sau dipiridamol precoce, la 2-4 zile de la debutul infarctului (10); următorii *parametrii scintigrafici s-au dovedit a fi asociați cu risc înalt de evenimente ulterioare și deces*, în studii clinice:

1. defecte reversibile în zona de infarct;
2. un pattern de boală multivasculară al scintigramei miocardice;
3. defect larg ireversibil indicând o zonă întinsă de necroză sau o zonă cumulată întinsă de miocard non-viabil, în caz de infarct nou și infarct vechi;
4. dilatarea tranzitorie ischemică a VS la stress față de repaus;
5. anomalii multiple de cinetică și îngroșare sistolică regională a pereților VS după stress la gating ECG;
6. o fracție de ejecție a VS de repaus < 40% la scintigrafia cu gating ECG.

De asemenea, studii mai vechi au arătat că volumul telesistolic ventricular (VTSVS) și fracția de ejecție la efort calculată prin ventriculografie radionuclidică cu gating (MUGA) sunt de asemenea predictori de prognostic la pacientul cu IMA.

În **evaluarea după angioplastie coronariană primară,** scintigrafia cu 99mTc ar avea valoare în detectarea pacienților care vor dezvolta infarcte largi în ciuda succesului reperfuziei, sugerându-se astfel că tehnica ar avea valoare în predicția/ detecția fenomenului de no-reflow.

Rezonanța magnetică cardiacă (RM) este o metodă tehnic dificilă la pacientul cu IMA, cu cost ridicat și disponibilitate redusă, de aceea nu se folosește pe scară largă în faza acută. Este însă metoda unică ce deosebește un infarct acut de o cicatrice de infarct, prin detecția edemului celular (vezi cap. 6). Rezoluția excelentă și caracterul non-invaziv non-iradiant o fac o metodă atrăgătoare în aprecierea extensiei transmurale a necrozei, a eficienței reperfuziei și a evaluării miocardului viabil post-infarct. Substanța de contrast paramagnetică (Gadolinium DTPA) se va fixa în zona de necroză prin fenomenul de hiperaccentuare tardivă, evidențiind astfel exact localizarea anatomică și extensia transmurală a cicatricei miocardice.

Imagistica RM de primă trecere în ischemia acută a fost studiată pentru descrierea perfuziei miocardice în ischemia acută. Această metodă poate evalua cu acuratețe regiunile de obstrucție microvasculară (no-reflow) după IMA. Extensia zonei de obstrucție microvasculară evaluată RM este predictivă pentru prognosticul pe termen lung, pentru recuperarea funcției cardiace (miocard viabil) și pentru evenimente cardiace ulterioare până la 2 ani. Rolul actual major al RM cardiace este de detecție a miocardului viabil prin chelarea gadoliniumului în spațiul extracelular.

Protocolul RM de stress cu dobutamină furnizează informații privind reversibilitatea ischemiei și funcția ventriculară globală și regională în manieră similară cu SPECT, dar cu rezoluție mai înaltă.

IV 5. COMPLICAȚIILE STEMI

IV.5.1 COMPLICAȚIILE ARITMICE

Evoluția sindroamelor coronariene acute poate fi complicată de bradi- sau tahiaritmii potențial fatale în lipsa tratamentului (BAV III, FV/TV). Mai mult aceste aritmii severe pot fi uneori prima manifestare de ischemie miocardică și în lipsa corecției imediate sunt principala cauză de moarte subită cardiacă în sindro amele coronariene acute.

1. **Bradiaritmiile și tulburările de conducere** sunt complicații frecvente în faza acută a STEMI datorate fie dezechilibrului autonom fie ischemiei/necrozei tesutului excitoconductor. De și sunt importante tipul, mecanismul și evolutivitatea bradiaritmiei (tranzitorie sau ireversibilă), **ORICE** bradicardie simptomatică necesită întotdeauna tratament.
   A. **Tulburările NSA**. Bradicardia sinusală se întâlne ște la 15-25% din IMA. Este aritmia cea mai frecventă în IMA inferioare: până la 40% din pacienți în primele 2 ore de la debutul IMA, dar la mai mult de jumătate din ace știa nu persistă mai mult de 24 de ore. Opririle sinusale și blocurile sino-atriale de obicei apar mai tardiv (≥6h) și se datorează ischemiei NSA sau a miocardului atrial.
   B. **Tulburările de conducere intraventriculare** în STEMI au o incidență de până la 18% chiar și în era reperfuziei (cca. 5% persistente) și au semnificație prognostică infaustă. Mecanismul este întotdeauna ischemic și tradează de obicei o ocluzie coronariană proximală și suferință miocardică întinsă, asociindu-se cu o mortalitate intraspitalicească și tardivă crescută (inclusiv de moarte subită cardiacă). Semnificația este diferită în funcție de tip:
      - ***BRS***: nou apărut clasifica un sindrom coronarian acut ca STEMI din punct de vedere a tratamentului (de obicei ocluzie proximală a IVA, cu probabilitate mare de aparitie de BAV III si/sau disfunctie severa de VS) iar preexistent poate masca modificarile ECG din IMA; se asociaza cu mortalitate generala si cardiovasculara crescuta.
      - ***BRD***: traditional asociat cu ocluzia proximală a IVA (deci IMA anterioare intinse) el apare și in IMA inferioare, in ambele situații fiind asociat cu evoluție severă; unele studii îl asociază mai frecvent cu moartea subită cardiacă.
   C. **Tulburările de conducere atrio-ventriculare** de grad înalt (BAV III și II) în STEMI au o incidență de cca 7% conform unei meta-analize pe baza studiilor GUSTO. Terapia de reperfuzie (tromboliza) a redus aproape la jumătate incidența BAV III (de la 5,5–6% la 3,8%). Prezența unui BAV peri-IMA este asociată cu creşterea mortalității intraspitaliceşti şi pe termen lung, m.a. datorită asocierii cu o afectare miocardică mai extinsă și mult mai puțin datorită efectelor hemodinamice ale bradicardiei. La majoritatea pacienților (>80%) BAV III apare în primele 2 zile.

   Incidența și mecanismul BAV de grad înalt peri-IMA diferă și în funcție de localizarea accidentului coronarian:

» incidența este de 9,8% în **IMA inferioare**, în >90% din cazuri sediul blocului fiind suprahisian (**NB!**: QRS „de scăpare'' *îngust*); BAV III se instalează de obicei progresiv, bradicardia este adesea asimptomatică și mai putin severă (ritm de scăpare de >40 bpm, frecvent >60 bpm) și tranzitorie (uzual regresează în 5–7 zile); pe lângă necroză există și alte mecanisme implicate în funcție de momentul instalării BAV:
   - tonusul vagal crescut în primele 2 ore ale IMA (de obicei regresiv în 24 de ore și răspunde la atropină)
   - inflamație și acumularea locală de adenozină după câteva ore de la debutul IMA (răspunde mai puțin la atropină şi ar putea răspunde la metilxantine)

» incidența este mai redusă (cca 3,2%) în **IMA anterioare** iar sediul este adesea infrahisian (**NB!**: QRS „de scăpare" larg); BAV III se instalează brusc (uneori precedat de bloc bi- sau trifascicular), de obicei în primele 24 de ore, ritmul de scăpare este lent și extrem de instabil, iar mortalitatea depă șe ște 80% (necroză miocardică extinsă); necesită întotdeauna stimulare temporară (dar aceasta poate fi eficientă DOAR asociată cu revascularizarea concomitentă și măsuri de asistare mecanică a VS precum balonul de contrapulsație).

Tratamentul etiopatogenic al bradiarimiilor peri-IMA este dezobstrucția vasului responsabil. Totu și bradiarimiile simptomatice necesită suplimentar tratament specific. (🖹 Tabelul 5) În prezența unor anumite tulburări de conducere intraventriculare (m.a. asociate cu IMA anterioare) plasarea preventivă a unei sonde de pacing temporar poate fi utilă. (🖹 Tabelul 6)

2. **Tahiaritmiile supraventriculare** sunt relativ frecvente în perioada peri-IMA, adesea reprezentând un semn de disfuncție sistolică de VS. Ele pot contribui la agravarea ischemiei (prin creșterea MVO2 și scurtarea diastolei) și pot induce ICC.
   A. **Tahicardia sinusală** apare la cel puțin 30–40% din pacienții cu IMA (prin activarea SNV simpatic datorată durerii și anxietății) și poate contribui la extinderea leziunilor ischemice. De obicei frecvența cardiacă scade progresiv odată cu tratamentul IMA, persistența tahicardiei sinusale (de obicei în IMA întinse) anunțând

prezența disfuncției sistolice de VS sau a complicațiilor mecanice ale IMA. **NB!**: Tratamentul tahicardiei sinusale începe cu identificarea cauzei!

Tabelul 6 **Tratamentul bradiaritmiilor din IMA**

Condiția	Nivel de recomandare	Nivel de evidență
Bradicardie sinusală asociată cu hTA		
atropină iv (bolus de 1 mg, eventual repetat)	I	C
stimulare temporară dacă nu răspunde la atropină (preferabil AAI)	I	C
BAV II Mobitz II sau BAV III cu asociate hTA sau ICC		
atropină iv (bolus de 1 mg, eventual repetat)	I	C
stimulare temporară dacă nu răspunde la atropină	I	C
Alte situații în care stimularea cardiacă temporară poate fi utilă (profilactic)		
bloc de ramură bilateral BRD alternativ cu BRS BRD cu bloc fascicular alternativ	I	C
blocuri trifasciculare nou instalate BAV I cu BRS BAV I cu BRD şi bloc fascicular	I	C
blocuri bifasciculare nou instalate BRS BRD cu BAV I sau cu bloc fascicular	IIa	C

În cazul în care tahicardia sinusală este disproporționată față de situația hemodinamică (stabilă) a pacientului β-blocantele pot fi utile. În prezența unor IMA anterioare întinse, a hTA sau a stazei pulmonare administrarea β-blocantelor trebuie temporizată/evitată.

B. **Fibrilația atrială (FA)** și **flutterul atrial (FlA)** pot complica 10-20% din STEMI, incidența lor nefiind alterată de tromboliză. Sunt mai frecvente la vârstnici și la cei cu afectare severă a VS și/sau ICC și de obicei se instalează în primele 72h de la debutul IMA (doar <3% în primele 3h).

Mecanismele implicate în geneza tahiaritmiilor atriale peri-IMA sunt multiple:

- disfuncția miocardului atrial:
  - direct prin ischemie atrială și/sau,
  - indirect prin distensie excesivă secundară suprasolicitării presionale indusă de disfuncția diastolică a VS);
- stimulare catecholaminică (durere și/sau ICC);
- iatrogenic (medicație);
- pericardita epistenocardică

Debutul precoce al tahiaritmiei atriale (în primele 24h ale IMA) se asociază mai frecvent cu ocluzia arterei coronare drepte, sugerând ca mecanism principal ischemia atrială, în timp ce debutul tardiv (≥24h) este mai frecvent in IMA anterioare întinse cu disfuncție sistolică severă de VS, ICC și regurgitare mitrală sugerând ca mecanism principal distensia AS.

Indiferent de mecanism și de momentul instalării FA/FlA, ele se asociază cu mortalitate crescută (intraspitalicească, la 30 de zile dar și tardivă) și cu o incidența mai mare a AVC/AIT peri-IMA.

Tratamentul FA/FlA periIMA (Tabelul 7) este stratificat în funcție de consecințele aritmiei asupra ischemiei miocardice și a statusului hemodinamic. Adesea tahiaritmia este bine tolerată și autolimitată și nu necesită nici un tratament specific. La majoritatea pacienților este preferată o strategie de control a alurii ventriculare, dar în situațiile cu instabilitate hemodinamică marcată sau în cazul în care strategia de control a răspunsului ventricular este ineficientă conversia electrică de urgență este indicată.

NB!: Sunt total contraindicate antiarimicele de clasă Ic.

Tabelul 7 **Tratamentul FA si a Flutterului atrial din IMA**

Tratamentul FA/FlA peri-IMA	Nivel de recomandare	Nivel de evidență
Controlul alurii ventriculare		
fără ICC, bronhospasm sau BAV ⇒ β-*blocante* sau *Ca^{2+}-blocante nondihidropiridinice* (diltiazem/verapamil) iv	I	C
Disfuncția de VS, stază dar cu debit cardiac relativ păstrat ⇒ *amiodarona iv* (bolus 150 mg/10min; → 6-8 bolusuri/24h sau 1mg/min x 6h urmat de 0,5 mg/min)	I	C
Disfuncția de VS severă și/sau ICC severă ⇒ *digoxin iv* (0,25 mg /2h)	IIb*	C
antiaritmicele de clasă Ic	III	A
Controlul ritmului		
deteriorarea hemodinamică severă, ischemie intratabilă sau control al ritmului inadecvat prin mijloace farmacologice ⇒ *SEE sincron* (!!! la sedare)		
pentru FlA tipic ⇒ *stimulare atrială rapidă (overdrive)* pe cateterul de stimulare temporară	I	C
Anticoagularea pentru FA/FlA		
heparină integrală iv sau HGMM	I	C

ICC = insuficiență cardiacă congestivă, BAV =bloc AV, SEE = șoc electric extern; HGMM = heparine cu greutate moleculară mică.
* = indicație de clasă IIa în ghidurile dedicate FA ale AHA/ACC/ESC 2006 (poate fi o soluție de moment m.a. la cei cu șoc cardiogen și/sau hTA, deoarece la aceste categori de pacienți administrarea iv a amiodaronei poate agrava tranzitoriu dVS).

C. **Tahicardiile paroxistice supraventriculare (TPSV)** au o incidență de până la 10% în perioada peri-IMA. Considerate în general benigne, datorită ratei ventriculare de obicei foarte rapide pot avea consecințe catastrofale și necesită tratament imediat, în următoarea secvență progresivă și ținând cont de eventualele contraindicații:

- *masaj de sinus carotidian (SC)* inițial;
- *adenozină* iv: 6 mg bolus rapid iv, în lipsa răspunsului repetat după 1-2 minute un bolus rapid iv de 12 mg
- *metoprolol* iv (2,5-5 mg în 2-5 minute); după administrarea lui se poate încerca repetarea masajului SC sau a bolusului de adenozină;
- *diltiazem* iv (0,25 mg/kgcorp în 2 minute, eventual repetat → 20 mg doza totală)
- *stimulare atrială rapidă* (overdrive) pe cateterul de stimulare temporară;
- *șoc electric extern sincron* în cazuri extreme

D. **Tahicardia joncțională neparoxistică** este rar întâlnită în primele 48h ale IMA. Focarul de automatism anormal (lezional) este situat la nivelul NAV sau a fasciculului His. Conducerea retrogradă către atrii poate uneori lipsi, ducând la disociație ventriculo-atrială (activitatea atrială este independentă de cea ventriculară). Activitatea ventriculară mai rapidă decât cea atrială facilitează diagnosticul diferențial cu BAV III. Debutul și sfârsitul tahicardiei sunt progresive și nu necesită tratament.

3. **Aritmiile ventriculare (ESV, TV, FV)** sunt frecvente în perioada peri- STEMI. Mecanismele pot fi multiple: ischemie și/sau reperfuzie miocardică, stresul parietal crescut asociat dVS, alterarea echilibrului autonom, dezechilibre acido-bazice și/sau electrolitice (sistemice sau intramiocardice). Înainte de introducerea trombolizei incidența era de 10-93% ESV, 3-39% TV și 4-20% FV. Apariția terapiilor de reperfuzie, utilizarea β-blocantelor și corecția promptă a dezechilibrelor electrolitice a redus marcat incidența cumulată a TV/FV (la cca 10%). Această tendință se datorează în principal reducerii incidenței FV tardive/secundare (de la 5% la 2,8%) cel mai probabil prin reducerea dimensiunilor necrozei miocardice și a gravității dVS. FV primară/precoce și TV susținute î și mențin o incidență constantă.

NB!: aceste date subestimează incidența reală a arimiilor ventriculare maligne peri-IMA deoarece nu includ pacienții la care prima manifestare de IMA este moartea subită cardiacă (MSC) în afara spitalului.

Mecanismele implicate diferă în funcție de intervalul de timp de la ocluzia coronariană:

» Aritmii de fază acută (primele 60 minute):

- ***1a*** sau *„imediată''* (2-10 minute): depolarizare parțială a membranei miocitare → conducere lentă și activare întârziată subepicardică → *reintrare* (triggerii ESV declan șatoare cu origine în rețeaua Purkinje);

- ***1b*** sau *„întârziată''* (10-60 minute): posibil automatism anormal (↑stress parietal și/sau ⊕catecholaminică)

Aceste mecanisme (potențial tranzitorii) explică de ce aritmiile ventriculare în primele ore ale STEMI nu influențează prognosticul pe termen lung.

» Aritmii de fază subacută (după 3-6h →72h):
- ESV, TV nesusținute, ritmul idioventricular accelerat (RIVA)
- mecanismul: automatism anormal (sensibil la catecholamine) al celulelor Purkinje subendocardice ce supraviețuiesc în zona infarctată

Afectează mortalitatea intraspitalicească dar nu influențează prognosticul pe termen lung.

» Aritmii de fază cronică (>72h):
- Mecanism = reintrare
  - Imediat: alterarea joncțiunilor GAP ⇒ conducere anizotropă
  - Tardiv: cicatrice neomogenă (fibre miocardice ce supraviețuiesc).

Afectează atât mortalitatea intraspitalicească cât și prognosticul pe termen lung. ***În prezent pacienții cu astfel de aritmii sunt încadrați în aceea și categorie ca și supraviețuitorii unei MSC resuscitate (adică profilaxie secundară = defibrilator automatic implantabil, DAI)***.

» Aritmii de reperfuzie (minute de la deschiderea vasului):
- orice aritmie ventriculară (ESV, RIVA, TV, FV)
- incidența creşte proporțional cu severitatea și durata ischemiei

Experimental vârful de incidență este la cca. 10 minute de la ocluzia coronariană în timp ce tipic reperfuzia terapeutică (tromboliză/angioplastie) are loc în medie la 2-4h, sugerând ca mai degrabă ischemia este implicată decât reperfuzia. Totuși acest tip de aritmii ventriculare ar putea fi implicate în unele MSC extra-spital (reperfuzie spontană rapidă?).

Un aspect recent descris și cu implicații practice potențial importante este predispoziția familială la aritmii ventriculare maligne peri-IMA, riscul fiind mai mare de 2-3 ori la pacienții cu rude de gradul I cu FV primară / MSC în istoric.

A. **Extrasistolele ventriculare peri-IMA** sunt frecvente. Cele din primele ore nu au valoare prognostică și nu necesită un tratament specific. Cele care persistă mai mult 48-72 h de la debutul STEMI pot reprezenta un marker de prognostic infaust.

B. **TV nesusținute** (<30 s) se întâlnesc la 1→7% din STEMI. Cele din primele ore se datorează automatismului anormal și activității declanșate în regiunea ischemică, nu au valoare prognostică și nu necesită un tratament specific. Cele care apar tardiv (>48-72 h de la debutul STEMI) au ca mecanism reintrarea și se asociază cu creșterea riscului de MSC de 2-3 ori (în prezența dVS chiar de 5 ori). Dacă sunt asimptomatice nu necesită tratament specific, dar atunci când sunt frecvente și se asociază cu alterare hemodinamică se poate încerca suplimentarea dozei de β-blocant sau administrarea de amiodaronă.

C. **Ritmul idioventricular accelerat** (50 → 120 bpm) poate apare în până la 50% din STEMI. De și este tradițional asociat cu reperfuzia, el nu este un marker sensibil sau specific pentru dezobstrucția coronariană. Nu are valoare prognostică pe termen lung. Poate apare ca un ritm de scăpare (când este lent) sau poate reprezenta un focar de automatism anormal (accelerat). Nu necesită tratament specific (**NB!**: tratamentul este chiar contraindicat cand ritmul este lent).

D. **TV susținute** (>120 bpm, >30s sau cu instabilitate hemodinamică marcată care face necesară conversia electrică în <30s) au o incidență de 2-3%. În fazele foarte precoce (primele 30 min) substratul este automatismul anormal, activitatea declanșată sau (mai rar) cicatricea de la un infarct precedent, iar tardiv (>48-72 h de la debutul STEMI) reintrarea. Deși simptomatologia poate fi variată (de la palpitații sau accentuarea fenomenelor de congestie → colaps), TV susținute se asociază întotdeauna cu creșterea mortalității intraspitalice și, foarte probabil, a mortalității pe termen lung. Morfologia (**NB!**: de câte ori este posibil apreciată pe ECG în 12 derivații) poate aduce informații prognostice:
   - TV monomorfe = substrat fix ⇒ indiferent de momentul apariției, de obicei se asociază cu creșterea riscului de MSC pe termen lung (m.a. la cei cu IM în antecedente, dVS importantă, revascularizare tardivă/incompletă sau inductibilitate a aritmiei la studiul electrofiziologic ulterior);

- TV polimorfe sunt foarte rare în STEMI, tipic asociate cu recurența ischemiei sau (mai rar) în faza de cicatrizare (3-11 zile), când tipic se asociază cu alungirea QT; mecanismul = automatismul anormal/ activitatea declan șată asociate cu reintrare pe circuite variabile ⇒ nu se asociază cu creşterea riscului de MSC pe termen lung.

D. Fibrilația ventriculară (FV) este mecanismul cel mai frecvent al MSC peri-STEMI. În funcție de momentul instalării este clasificată în FV primară (de obicei precoce, <48h, FV la pacienți cu STEMI necomplicate) și FV secundară (tardivă, la >48h, FV „simptom", asociată cu ischemia recurentă sau dVS severă). Incidența FV secundare a scăzut odată cu introducerea terpiilor de reperfuzie. Incidența FV este mai mare în prezența hipo-K+(<3,6 mEq/L), a hipotensiunii (TAs<120 mm Hg), IMA întinse și în absența anginei pectorale înainte de IMA (lipsa precondiționării?). FV primară este asociată cu cre șterea mortalității intraspitalice și dar nu afectează prognosticul pe termen lung, în timp ce FV secundară este asociată cu cre șterea mortalității atât precoce cât pe termen lung.

Tratamentul tahiaritmiilor ventriculare peri-IMA (🖹 Tabelul 8) reprezintă o mare urgență, în cazul celor instabile hemodinamic el înseamnă ÎNTOTDEAUNA conversie electrică IMEDIATĂ cu SEE asincron și de energie înaltă (preferabil bifazic) indiferent de forma de aritmie (FV / TV polimorfă / TV monomorfă rapidă și cu colaps). Pentru TV monomorfe cu puls dar cu ICC/angină/hTA se recomandă SEE sincron bifazic (≥100j), preferabil precedat de sedare dacă situația hemodinamică permite. În rare cazuri, când aritmia este monomorfă și stabilă hemodinamic se pot încerca metode farmacologice sau stimularea temporară rapidă. De asemenea, antiaritmicele pot fi utile în situațiile cu aritmii refractare la SEE (asociat cu masajul cardiac extern și alte manevre de resuscitare).

O situație particulară o reprezintă tratamentul aritmiilor ventriculare recurente. Întotdeauna în prezența recurențelor aritmice trebuie căutate și tratate cauzele reversibile (ischemia recurentă→revascularizare de urgență, ICC → balon de contrapulsație, diselectrolitemii → administrarea de Mg^{2+} și/sau K^+, ⊕catecholaminică → β-blocante). În lipsa acestora asociat SEE se inițiază amiodaronă iv (bolus rapid 5mg/kgcorp → maximum 300 mg, la nevoie urmate de → 6-8 bolusuri/24h sau piv 1mg/min x 6h urmat de 0,5 mg/min). Pacingul temporar poate fi util în tratamentul TV recurente dependente de bradicardie sau în terminarea TV monomorfe (overdrive).

🖹 Tabelul 8 **Tratamentul tahicardiei ventriculare si a FV periinfarct**

Tratamentul TV/FV peri-IMA	Nivel de recomandare	Nivel de evidență
TV instabile hemodinamic (polimorfe şi/sau rapide) sau FV *SEE asincron* (preferabil bifazic, 150-200j / monofazic 360j)	I	C
TV instabile hemodinamic, susținute, monomorfe şi refractare la SEE *amiodaronă* iv (bolus rapid 5 mg/kgcorp → maximum 300 mg) *lidocainã* iv (bolus rapid 0,5-0,75 mg/kg) sau *sotalol* (bolus iv lent 0,5-1,5 mg/kgcorp/10 min)* Stimulare ventriculară rapidă (*overdrive*) pe cateterul temporar dacă TV este refractară şi/sau frecvent recurentă în ciuda medicației antiaritmice	IIa IIa IIa	B C C
Salve repetitive, simptomatice de TV monomorfă nesusținută *amiodaronă* iv, *sotalol* sau alt β-*blocant**	IIa	C
TV polimorfe QTc normal *sotalol* sau alt β-*blocant**, *amiodaronă* sau *lidocainã* QTc prelungit Corecție electrolitică (→K^+>4 mEq/L), Mg^{2+} iv (→ >2 mg/dL), stimulare ventriculară rapidă, isoproterenol# sau lidocainã Coronarografie de urgență	I I I	C C C

* = sotalolul iv (ca și alte β-blocante) trebuie evitat la cei cu dVS severă
# = de considerat DOAR în cazul TV dependente de bradicardie și DOAR când stimularea cardiacă temporară nu este disponibilă.

Forma extremă a arimiilor ventriculare recurente peri-STEMI o reprezintă „furtuna electrică" (definită ca multiple episode de FV recurentă, >4/h sau>20/24h). Tratamentul ei necesită blocadă adrenergică totală (β-blocante

si amiodaronă iv, anestezie generală, uneori chiar ganglioplegice), asociat cu măsuri suportive (balon de contrapulsație, ventilație mecanică etc.). În situațiile în care toate aceste măsuri sunt ineficiente, ablația transcateter a ESV declanșatoare (de obicei la nivelul rețelei Purkinje) poate fi salvatoare. „Furtuna electrică" este de obicei o situație tranzitorie care odată depășită nu afectează supraviețuirea pe termen lung.

Concluzii: Complicațiile aritmice peri-STEMI sunt frecvente, adesea cu potențial letal și necesită tratament specific prompt. Metodele actuale de revascularizare în faza acută a STEMI (tromboliza și angioplastia) au redus incidența complicațiilor aritmiilor acute peri-STEMI, în principal prin reducerea aritmiilor secundare disfuncției de pompă.

Perspective: Începerea mai precoce a tratamentului de dezobstrucție coronariană în STEMI (tromboliza prespital, creșterea numărului centrelor cu posibilitate de angioplastie primară și scurtarea timpului „ușă→balon") ar putea diminua semnificativ incidența complicațiilor STEMI, inclusiv a celor acute aritmice.

I. Tratamentul bradiaritmiilor persitente post-IMA
   a. Tulburările NSA
   b. Tulburările de conducere AV
   c. Tulburările de conducere intraventriculare
II. Profilaxia tahiaritmiilor ventriculare tardive post-IMA

Revascularizarea miocardică tardivă poate reduce ischemia recurentă și ameliora performanța VS prin recuperarea miocardului hibernant, însă nu are efect asupra bradiaritmiilor persistente post-IMA. Date mai vechi sugerau că revascularizarea chiar și tardivă reduce incidența MSC, însă datele actuale demonstrează că revascularizarea miocardică tardivă, indiferent de metodă (chirurgicală sau intervențională), nu are efectele profilactice (primare sau secundare) asupra aritmiilor ventriculare maligne tardive. De aceea tratamentul și profilaxia complicațiilor aritmice cuprinde mai ales măsuri terapeutice specifice.

I. Tratamentul **bradiarimiilor persitente** (>14 zile) post-STEMI înseamnă de obicei stimulare cardiacă definitivă. Rareori aceasta poate fi evitată, când bradicardia este indusă medicamentos și drogul este ne-esențial pentru tratament.
   A. Disfuncțiile NSA persitente post-STEMI (ischemie și/sau medicație) au acelea și indicații de stimulare cardiacă permanentă atunci când sunt simptomatice ca și cele de alte cauze (vezi ghidul ESC din 2007).
   B. Tulburările de conducere AV persitente post-IMA au indicație de stimulare cardiacă permanentă specifice, uneori chiar în absența simptomelor datorită riscului de BAV III infrahisian. (🖹 Tabelul 9)

🖹 Tabelul 9 **Indicațiile de stimulare cardiacă permanentă* în tulburările de conducere persistente post-IMA**

Indicațiile de stimulare cardiacă permanentă* în tulburările de conducere persistente post-IMA (combinat ESC 2007 şi AHA/ACC 2008)	Nivel de recomandare	Nivel de evidență
BAV III persitent infrahisian BAV II tip Mobitz II persitent asociat cu BR ± PR lung BAV III sau BAV II tip Mobitz II tranzitorii dar asociate cu BR cu debut recent BAV III sau BAV II la orice nivel dacă sunt simptomatice	I	B
Nu există	IIa	-
BAV III sau BAV II suprahisiene (QRS îngust) asimptomatice	IIb	B
BAV III sau BAV II tip Mobitz II tranzitorii fără BR asociat HBAS nou apărut sau preexistent BAV I persistent	III	C

* = pacienții în ICC clasă funcțională NYHA III sau IV, FEVS ≤35% și indicație stimulare cardiacă permanentă au indicație de clasa IIa (nivel de evidență C) pentru terapie de resincronizare cardiacă.

   C. Tulburările de conducere intraventriculare persitente post-IMA pot căpata indicație de terapie de resincronizare cardiacă dacă QRS >120 ms, FEVS ≤35% şi pacientul are ICC clasă funcțională NYHA III sau IV pe tratament medical optim.

II. Profilaxia tahiaritmiilor ventriculare tardive post-IMA are 2 componente: profilaxia secundară şi profilaxia primară. (🖹 Tabelul 10) Profilaxia secundară se adresează supraviețuitorilor de MSC și celor cu aritmii ventriculare susținute maligne în faza tardivă a IMA (>72h), multiple studii randomizate demonstrând reducerea mortalității tardive aritmice și totale cu ajutorul defibrilatorului automatic implantabil (DAI). Profilaxia primară se adresează celor ce nu au experimentat încă un episod de aritmie ventriculară malignă dar sunt la risc post-IMA. Există date solide privind eficiența DAI în profilaxia primară a MSC la pacienții cu fenomene de ICC și/sau dVS moderată/severă, dar aplicarea lor este limitată chiar din considerente financiare chiar și în țările cu o economie solidă (datorită numărului mare de candidați concomitent cu lipsa unor metode valide de stratificare suplimentară a riscului).

🖹 Tabelul 10 **Indicațiile DAI în profilaxia aritmiilor ventriculare maligne tardive post-IMA**

Indicațiile DAI în profilaxia aritmiilor ventriculare maligne tardive post-IMA (adaptat după AHA/ACC/ESC 2006 şi AHA/ACC 2008)	Nivel de recomandare	Nivel de evidență
Profilaxie secundară:		
Orice supraviețuitor de MSC prin FV/TV în lipsa unor cauze complet reversibile	I	A
Aritmii ventriculare maligne tardive (>72 h) peri-IMA m.a. dacă dVS severă IM în antecedente Revascularizare imposibilă sau tardivă	I	B
Sincopă de cauză nedeterminată şi TV susținută sau FV induse la studiul electrofiziologic	I	B
TV susținute şi FEVS normală sau aproape normală	IIa	C
TV/FV incesantă	III	C
Profilaxie primară:		
NYHA II-III, FEVS <35%, >40 de zile post-IMA	I	A
NYHA I, FEVS <35%, >40 de zile post-IMA	I	A
TV nesusținută, FEVS <40%, TV susținută/FV induse la studiul electrofiziologic	I	B
Clasă NYHA IV nespitalizați şi care sunt candidați de transplant cardiac	IIa	C
Sincopă de cauză nedeterminată în ciuda investigațiilor extensive dar în prezența dVS	IIb	C
Clasă NYHA IV refractară care nu sunt candidaţi de transplant cardiac terapie de resincronizare cardiacă cu suport de defibrilare (CRT-D)	III	C
Sincopă de cauză nedeterminată şi non-inductibili la studiul electrofiziologic	III	C

DAI = defibrilator automatic implantabil; MSC = moarte subită cardiacă.

NB!: indicațiile de clasă I și II sunt condiționate de o supraviețuire ≥1 an în condițiile unui status funcțional acceptabil și de absența unor comorbidități psihiatrice majore; în lipsa acestor condiții ORICE indicație se transformă în indicație de clasă III.

IV.5.2. COMPLICAȚIILE HEMODINAMICE

Complicațiile post infarct acut de miocard caracterizeaza in principal evolutia pacienților cu prezentare tardiva sau a celor care nu au beneficiat de terapie de revascularizare. Sunt descrise astfel complicații: hemodinamice, mecanice, tromboembolice sau aritmice.

Complicațiile hemodinamice. Din punct de vedere al statusului hemodinamic pacientul cu infarct acut de miocard este inclus in functie de caracteristicile clinice in una din urmatoarele 5 categorii: normal, status hiperdinamic, hipotensiune arterială, insuficiență de pompa ventriculară stângă, șoc cardiogen (🖹 Tabelul 11).

Șocul cardiogen reprezintă o formă extremă de insuficiență cardiacă cu mortalitate extrem de ridicată.

Din punct de vedere clinic pacientul cu IMA se poate prezentă într-una din următoarele situații hemodinamice:

Clasificare: **Clasele Killip**

Clasa 1 (fără fenomene de insuficiență cardică) - fără raluri pulmonare, fără galop ventricular

Clasa 2 raluri pulmonare subcrepitante <50% din câmpurile pulmonare

Clasa 3 raluri pulmonare subcrepitante >50% din câmpurile pulmonare sau edem pulmonar acut

Clasa 4 şoc cardiogen definit ca hipotensiune arterială persistentă şi semne de perfuzie tisulară redusă. Din punct de vedere hemodinamic se caracterizeaza prin valori ale TA s<90mmHg cu presiune crescută în capilarul pulmonar >20 mmHg sau index cardiac <1,8l/min/m^2.

Definirea parametrilor hemodinamici exclud din acesta entitate alte cauze de hipotensiune ca hipovolemia, reacția vasovagală, tamponada cardiacă sau aritmiile.

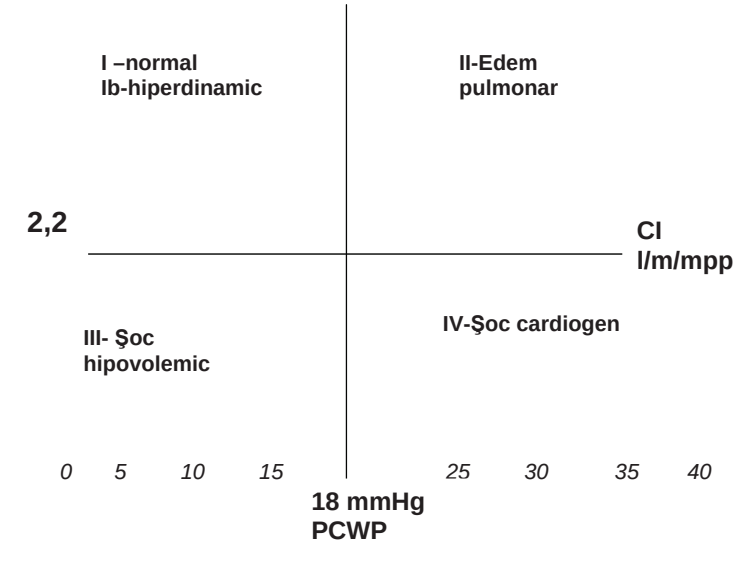
Tabelul 11 **Status Hemodinamic posibil in IMA**

Clasificare	Caracteristici clinice
Normal	tensiune arteriala normala, perfuzie tisulara normala, respiratie normala
Status hiperdinamic	tahicardic, perfuzie tisulara normala, zgomote intarite fara galop
Hipotensiune cu	
1. bradicardie (hipotensiune „calda”)	tegumente calde, bradicardie, jugulare normale. Raspunde la atropina sau pacing
2. infarct de ventricul drept	jugulare turgide, hipotensiune perfuzie tisulară scăzută cu tegumente reci, până la tablou de soc
3. hipovolemie	vasoconstrictie, tegumente reci, perfuzie tisulară redusă, jugulare colabate.
Insuficiență de pompă	tahicardic, galop ventricular, tahipneic, dispneic, raluri subcrepitante pulmonare
Şoc cardiogen	hipotensiune arterială cu semne de perfuzie tisulară redusă (tegumente reci, oliguric <600 ml/24ore, afectarea statusului neurologic), tahicardic, galop ventricular, raluri pulmonare subcrepitant

Dacă privim profilul hemodinamic al pacientului cu IMA, bazându-ne pe măsurarea presiunii blocate in capilarul pulmonar şi a debitului cardiac, acesta poate fi încadrat în una din următoare clase Forrester:

Clasificare: **Clasele Forrester** (▶ Figura 18)

▶ Figura 16 – Clasificare hemodinamică Forrester



Conform clasificarii mentionate anterior, profilul hemodinamic normal cuprinde pacienții cu perfuzie tisulară normala, debit cardiac normal(>2,2l/m/mp) şi presiunea în capilarul pulmonar <18 mmHg. Menținerea debitului cardiac normal dar cu cresterea presiunii in capilarul pulmonar de peste 18 mmHg caracterizeaza pacienții cu edem

pulmonar. Socul hipovolemic este definit ca debit cardiac redus și presiune în capilarul pulmonar scăzută în timp ce socul cardiogen include grupa pacientilor cu debit scazut si presiune crescută în capilarul pulmonar.

Diagnosticul: este sustinut pe criterii clinice clasice enumerate anterior, radiologice(cresterea desenului vascular pulmonar). Examinarea ecocardiografica transtoracica este intotdeauna obligatorie pentru aprecierea existentei sau nu a complicatiilor mecanice si in aprecierea gradului de afectarea a miocardului contractil. Determinarea peptidului natriuretic (BNP) joacă rol atât în susținere diagnosticului cât și urmărirea evoluției.

Tratament. Recomandările privind tratamentul diferă în funcție de clasa Killip de insuficiență cardiacă, pentru fiecare clasă în parte recomandările au un anumit nivel de evidență. (🖹 Tabelul 12)

🖹 Tabelul 12 **Tratamentul insuficienței cardiace și a șocului cardiogen**

Clasa Killip II	Indicație/ Nivel de evidență
Oxigenoterapia	I/C
Diuretice de ansa iV (furosemid)	I/C
Nitroglicerina în perfuzie continuuă	I/C
Inhibitori de enzimă de conversie(IEC) în absența contraindicațiilor (initiați în primele 24ore)	I/A
Sartani (valsaltran, candesartan) dacă IEC nu este tolerat	I/B
Clasa Killip III	
Oxigenoterapia	I/C
Suport ventilator funcție de gazometrie preferabil noninvaziv pe masca	I/C
Diuretice de ansa iV (furosemid)	I/C
Nitroglicerina in perfuzie continuua	I/C
Agenti inotropi pozitivi: dobutamina	IIA /B
Si/saudopamina	IIB /C
Asistarea hemodinamica invaziva prin cateter arterial pulmonar	IIB/B
Revascularizare rapida	I/C
Clasa Killip IV	
Oxigenoterapia	I/ C
Suport ventilator funcție de gazometrie	I / C
Agenti inotropi pozitivi: dobutamina	IIA/ B
Și/sau dopamina	IIB/C
Asistarea hemodinamică invazivă prin cateter arterial pulmonar	IIB/B
Balon de contrapulsație aortică	IC
Dispozitiv de asistare mecanică ca punte spre transplant	IIA/C
Revascularizare rapidă	I/B

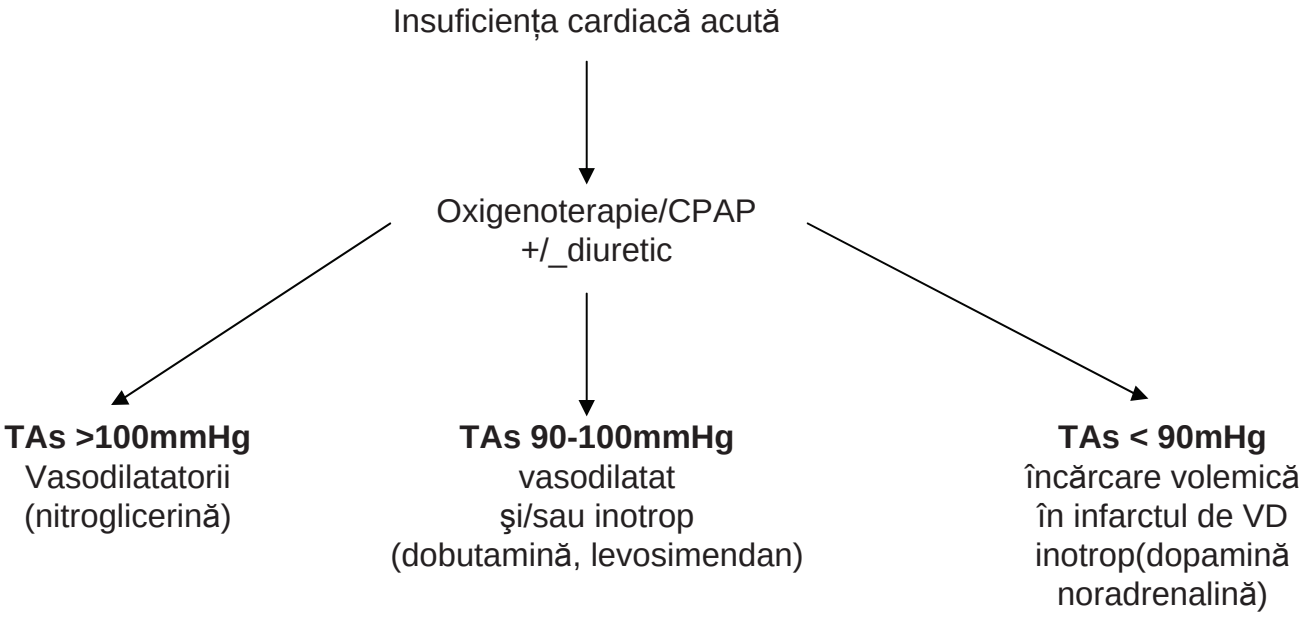
Clasificarea hemodinamică Forrester atrage atenția asupra a două situații hemodinamice particulare cu tratament specific: pacient cu status hiperdinamic (clasa Ib Forrester) când se indică tratamentul betablocant injectabil; în timp ce la polul opus se află pacientul cu infarct miocardic acut ce afectează și ventriculul drept (clasa III) ce beneficiază de încarcare volemică (2-3l lichide/24ore) și de administrarea de amine simpaticomimetice și nu de administrare de diuretice chiar dacă are stază jugulară.

Din arsenalul terapeutic al insuficienței cardiace acute post IMA fac parte mai multi agenti terapeutici medicamentoși care se aleg în primul rand în funcție de parametrii hemodinamici clinici (TAs, semnele de congestie, gradul perfuziei tisulare), iar în situații particulare de cei invazivi (presiunea în capilarul pulomnar, debitul cardiac). (🖹 Tabelul 13)

Oxigenoterapia se folosește în ritm de 2-4l/min.

Nitroglicerina se administrează atunci când TA sistolică depășește 100mmHg în perfuzie venoasă continuă cu ritm începând cu 10ug/min cu creștere progresivă a dozei funcție de valoarea TAs. Scăderea TAs sub 90mmHg sau cu 30mmHg față de valoarea anterioară necesită scăderea dozelor sau chiar sistarea administrării. În funcție de statusul clinic se poate utiliza ca singură măsură terapeutică sau în asociere cu terapia inotrop pozitivă.

Tabelul 13 **Schema privind utilizarea drogurilor inotrop pozitive în insuficiența cardiacă (ESC Guidelines on Diagnosis and Treatment of Acute and chronic Heart Failure 2008)**



Diureticele de ansa de tip furosemid se utilizează sub formă de bolusuri administrare intravenos sau chiar în perfuzie continuă atunci când sunt prezente semnele de congestie pulmonară (Clasa Killip II,III). Ultima variantă de administrare este indicată în asociere cu terapia inotrop pozitivă la pacienții cu șoc cardiogen și insuficiență renală secundară.

Dopamina în doza de 2-15 ug/kg/min este preferată atunci când TA s este foarte mică și sunt prezente semne de hipoperfuzie tisulară sau sunt prezente semne de hipoperfuzie renală. La valori foarte joase ale TAs <70 mmHg este preferabilă utilizarea *noradrenalinei* în doze de 0,5-30 ug/min.

Dobutamina se începe cu o doză de 5 ug/kg/min cu posibilitatea creșterii până la 20 ug/kg/min. Se preferă atunci când există congestie pulmonară ce nu răspunde la terapia standard cu vasodilatatoare și diuretice la pacienții cu disfuncție sistolică de VS sau când hipotensiunea arterială nu este însoțită de semne sugestive pentru hipoperfuzie tisulară.

Un nou agent inotrop pozitiv cu acțiune diferită de dobutamina, *levosimendanul* este astăzi folosit în tratamentul insuficienței cardiace acute, cu mențiunea că valoarea TAs la debutul și în timpul administrării nu trebuie sa fie mult scăzută și este preferabil reducerea dozelor de diuretice odată cu administrea levosimendanului pentru evitarea hipovolemiei. Licențiat pentru prima dată în Suedia, utilizat actual în aproape 48 țări, levosimendanul are până la această dată numeroase studii (LIDO, RUSSLAN, REVIVE, SURVIVE) ce îi dovedesc beneficiu și siguranța administrării (atunci când a fost comparat cu dobutamina) la pacienții cu insuficiență cardiacă acută incluzând și loturi de pacienți postinfarct acut de miocard. Mai mult decât atât analizele pe subgrup arată că eficiența acestuia nu este influențată de terapia anterioară cu betablocante comparativ cu dobutamina. Funcție de valoarea inițiala a TA s se administrează cu sau fără bolus urmat de perfuzie continuuă în doza de 0,05-0,2 ug/kg/min pentru 24 ore obținându-se un efect durabil de până la 3zile prin intermediul metabolitului activ cu acțiune lungă al levosimendanului(OR 1896). Sunt necesare adaptarea dozelor (reducerea la jumatate) la pacienții cu clearencelul la creatinina <30 ml/min.

Balonul de contrapulsție aortică reduce postsarcina sistolică și ameliorează perfuzia coronariană fiind indicat a fi folosit în combinație cu celelalte metode în special cu tehnicile de revascularizare intervențională și nu ca o alternativă la acestea. Folosirea acestuia a dus la o scădere de până la 50% a evenimentelor adverse legate de cateterism la pacienții cu șoc cardiogen. Complicațiile acestuia variază între 12-20% și sunt reprezentate de ischemie membru inferior, ruptura sau tromboza balonului, sângerare, infecție.

IV. 5.3.COMPLICAȚIILE MECANICE

Sunt reprezentate de: ruptura peretelui liber ventricular, ruptura septului interventricular, regurgitarea mitrală.

1. *Ruptura peretelui liber* poate surveni acut, caracterizata clinic prin colaps şi disociație electromecanică. Nu răspunde la manevre de resuscitare fiind o complicație fatală ce nu permite decât arareori transportul pacientului în departamentul de chirurgie. Ruptura subacută se caracteriazează clinic prin durere urmată de deteriorare hemodinamică cu semne de tamponadă. Poate stimula reinfarctizarea. Atunci când ruptura este parțială şi implică doar peretele miocardic, pericardul etanseizează zona de ruptura determinând apariția pseudoanevrismului ventricular. *Diagnosticul se susține întotdeuna doar pe baza datelor ecocardiografice transtoracice(vezi capitolul ecocardiografie). Tratamentul este chirurgical.*
2. *Ruptura septului interventricular*. Survine în prima saptămână de evoluție a infarctului acut de miocard cu o incidență de 3-5%. Apare atât în infarctele anterioare cât şi inferioare. Sunt descrise rupturi simple dar şi complexe cu traiecte serpinginoase.

Diagnosticul este suspicionat pe baza datele clinice (apariția unui suflu sistolic rugos cu maxim de intensitate parasternal stang) si confirmat de examinarea ecocardiografica transtoracica(vezi capitolul ecocardiografie)

Tratamentul este chirurgical. Preoperator este indicat montarea balonului de contrapulsație aortică. Nu există până la această dată un consens privind timpul scurs de la debutul infarctului acut de miocard până la efectuarea intervenție chirurgicale, tesutul friabil din zona defectului făcând dificilă sutura, pe de altă parte îndepărtarea momentului operator crește riscul apariției insuficienței multiorganice. Mai nou, sunt raportate şi succese ale tehnicilor intervenționale de închidere percutană a defectului de sept interventricular survenit post infarct miocardic acut, cu dispozitive de tip Amplatzer atunci când sunt îndeplinite anumite condiții.

3. *Insuficiența mitrală acută*. Apare în primele 7 zile de evoluție. Sunt descrise trei mecanisme şi anume: ruptura parțială sau totală a unui capăt sau trunchi al muschiului pilier cu predilectie pentru pilierul posteromedial, disfuncția de pilier survenita după infarctele inferioare, secundara dilatării de inel şi remodelării ventriculare.

Diagnosticul este suspicionat pe date clinice (apariția unui suflu sistolic focar mitral) urmat de fenomene de insuficiența cardiacă până la tablou de edem pulmonar și șoc cardiogen. Examinarea ecografică transtoracică uneori cupata cu evaluarea transesofagină este întotdeuna indicată pentru susținerea diagnosticului (vezi capitolul ecocardiografie).

Tratmentul. Atunci când mecanismul este reprezentat de ruptura parțială sau totală a pilierului tratamentul este întotdeuna chirurgical de tip protezare valvulară mitrală tehnicile de reparare fiind dificile și apanajul cazurilor bine selectate. Preoperator este indicat montarea balonului de contrapulsație aortică. Pentru celelalte două mecanisme tratamentul îl reprezintă tratamentul insuficienței cardiace alături de terapia de revascularizare cu scopul de a obține o remodelare ventriculară pozitivă și prin aceasta o bună funcționare a aparatului valvular mitral. Atunci când acest lucru nu este posibil intră in discuție proceduri chirurgicale de anuloplastie mitrală.

IV.5.4 ALTE COMPLICAȚII

IV.5.4.1 COMPLICAȚII TROMBOEMBOLICE

Tromboza ventriculară reprezintă o complicație frecvent aparută după infarctele anterioare. Apare în zona de de dilatație anevrismală a apexului ventricular stâng survenită ca urmare a remodelării cardiace post infarct miocardic anterior. Riscul major îl reprezintă posibilitatea accidentelor tromboembolice cerebrale sau periferice. Probabilitatea rămâne maximă în primele săptămâni timp necesar endotelizării și stabilizării trombului după această perioadă constatăm o scădere a riscului emboligen.

Diagnosticul este întotdeauna apanajul examinarii ecocardiografice transtoracice (vezi capitolul respectiv).

Tratamentul constă în continuarea tratamentului anticoagulant de tip heparinic cu anticoagulant de tip cumarinic durata fiind variabilă funcție de evoluție cel puțin 3-6 luni postinfarct.

IV.5.4.2 COMPLICAȚII PERICARDICE

Sunt reprezentate de **pericardita acută** și **Sindromul Dressler** ultimul debutând la 6-12 săptămâni postinfarct. Se întâlnesc cu predilecție în infarctele anterioare transmurale.

Diagnosticul este bazat pe aparitia frecaturii pericardice la examenul clinic insotita de creșterea supradenivelarii de segment ST. Examinarea ecocardiografică confirmă prezența sau absența revărsatului lichidian pericardic stabilind si ecogenitatea lichidului.

Tratamentul. În faza acută se cresc dozele de aspirină pentru obținerea unui efect antiiinflamator până la 1000 mg/24 ore. Este contraindicat utilizarea ibuprofenului. Prezenta acestei complicatii implică o urmărire foarte strictă a terapiei anticoagulante, creșterea cantității de lichid pericardic necesitand întreruperea uneori a tratamentului anticoagulant. Rareori se ajunge la tamponada cardiacă în aceste condiții fiind necesar drenajul pericardic.

IV.6. TRATAMENTUL INFARCTULUI MIOCARDIC CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

IV.6.1. TRATAMENTUL IMA LA LOCUL SĂU DE DEBUT

Șansa unui pacient cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI) depinde inițial de modul de intervenție al anturajului (și chiar al pacientului) încă de la debutul simptomatologiei sugestive pentru un infarct de miocard. Nu trebuie neglijat faptul că infarctul de miocard poate fi, nu de puține ori, prima formă de manifestare a unei cardiopatii ischemice care a evoluat silențios o perioadă variabilă de timp. Majoritatea deceselor din STEMI se produc în primele 2 ore de la debutul simptomelor. Cauza o reprezintă, în majoritatea cazurilor, apariția fibrilației ventriculare. Rata de supraviețuire a acestor pacienți se corelează invers cu durata aritmiei. Pentru fiecare minut în care pacientul se află în fibrilație ventriculară șansa de supraviețuire se reduce cu 7–10%. Rata de supraviețuire este cea mai mare în situațiile în care manevrele de resuscitare și șocul electric extern sunt inițiate imediat. Aceasta presupune asimilarea de către populația generală a unui minim de cunoștințe legate de STEMI și de tratamentul acestuia precum și instruirea în manevrele de resuscitare cardio-respiratorie. Această instruire nu poate fi făcută în toată populația, motiv pentru care trebuie facute eforturi pentru instruirea, cel puțin, a pacienților cunoscuți cu cardiopatie ischemică, cu diabet, cu accidente vasculare cerebrale în antecedente, cu arteriopatie periferică sau cu un cumul de factori de risc coronarian și a anturajului acestora. Atât pacientul cât și anturajul acestuia trebuie să cunoască o serie de noțiuni referitoare la:

- riscul de infarct al pacientului;
- simptomatologia infarctului de miocard;
- apelarea imediată a Serviciului de Asistență de Urgență 112 în situația în care durerea toracică sugestivă de infarct nu cedează în decurs de 5 min de la administrarea de nitroglicerină sublingual.

De asemenea, pacientul și anturajul acestuia trebuie să știe că:

- durerea revelatoare de infarct NU trebuie să fie neapărat extrem de violentă sau chiar poate lipsi, în special la pacienții diabetici, la vârstnici şi la femei.
- durerea poate avea şi alte iradieri (în gât, în epigastru, interscapulovertebral stâng, în umărul drept) decât iradierea tipică în umărul şi brațul stâng.
- există şi alte simptome revelatoare de infarct (dispnee, transpirațiile reci, greață, amețeli).

O atenție specială trebuie acordată vârstnicilor, grupă de populație la care modul de prezentare al infarctului de miocard este frecvent atipic (simplă astenie, amețeli etc.) motiv pentru care aceștia apelează cu întârziere sistemul medical de urgență.

La locul de debut al IMA ar trebui respectat un algoritm:

Administrarea de nitroglicerină și apelarea promptă a Serviciilor de Asistență Medicală de Urgență

a. ***Pacient cunoscut cu boală cardiacă ischemică.*** Un pacient coronarian cunoscut are, de regulă, nitroglicerină asupra sa. Acest pacient trebuie să ia o tabletă de nitroglicerină sublingual imediat după apariția durerii toracice sugestive de infarct sau să-şi administreze un puf de nitroglicerină sublingual. Dacă durerea cedează în decurs de **5 minute** pacientul trebuie să își continuie tratamentul conform ghidurilor referitoare la angina pectorală stabilă. Dacă durerea NU cedează sau se agravează în următoarele 5 minute, atunci posibilitatea

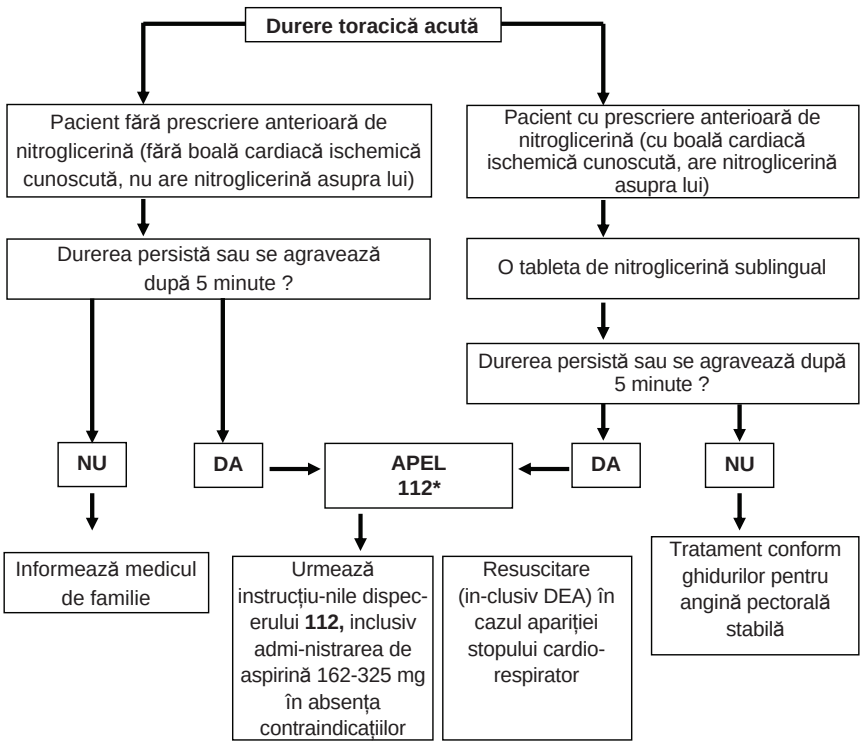
unui infarct de miocard trebuie luată în considerare şi pacientul trebuie să apeleze imediat Serviciul de Asistență Mobilă de Urgență (SAMU).

b. ***Pacient fără istoric de boală cardiacă ischemică.*** Un pacient fără antecedente de cardiopatie ischemică nu va avea, de regulă, nitroglicerină asupra sa. La aceşti pacienți se recomandă apelarea imediată a SAMU dacă durerea persistă sau se agravează în decursul primelor **5 minute** de la debutul ei. Dacă durerea cedează pacientul trebuie să se prezinte la medicul său de familie care va decide dacă durerea a fost revelatoare pentru cardiopatie ischemică sau pentru o patologie extracardiacă şi va indica atitudinea terapeutică pe care o consideră necesară.

⚠ ATENȚIE!

1. În Romania şi în multe alte țări nu există încă posibilitatea localizării unei persoane care apelează SAMU folosind un telefon mobil! Din acest motiv, pacientul trebuie să folosească un telefon fix. În felul acesta locul în care se află poate fi reperat de către dispecerul SAMU chiar dacă pacientul se află în imposibilitatea de a-l indica (insuficiență cardiacă gravă sau pierdere de cunoştință imediat după apelare).

▶ Figura 17 – Conduita la locul de debut al STEMI


Durere toracică acută
Pacient fără prescriere anterioară de nitroglicerină (fără boală cardiacă ischemică cunoscută, nu are nitroglicerină asupra lui)
Pacient cu prescriere anterioară de nitroglicerină (cu boală cardiacă ischemică cunoscută, are nitroglicerină asupra lui)
Durerea persistă sau se agravează după 5 minute ?
O tableta de nitroglicerină sublingual
Durerea persistă sau se agravează după 5 minute ?
NU
DA
APEL 112*
DA
NU
Informează medicul de familie
Urmează instrucțiu-nile dispec-erului 112, inclusiv admi-nistrarea de aspirină 162-325 mg în absența contraindicațiilor
Resuscitare (in-clusiv DEA) în cazul apariției stopului cardio-respirator
Tratament conform ghidurilor pentru angină pectorală stabilă

2. Administrarea repetată de nitroglicerină nu poate controla durerea în STEMI poate întârzia apelarea SAMU şi poate induce hipotensiune arterială sau poate agrava o hipotensiune preexistentă.

3. Administrarea de aspirină şi aşteptarea efectului acesteia poate întârzia apelarea SAMU. Din acest motiv pacientul trebuie instruit să îsi administreze numai nitroglicerină, să apeleze imediat SAMU şi să ia aspirină numai la indicația dispecerului SAMU.

4. Evoluția unui pacient cu o primă durere sugestivă ca fiind de origine coronariană este imprevizibil, ea putând anunța apariția unui infarct de miocard în viitorul imediat sau chiar o moarte subită. De aceea, atitudinea cea mai corectă este de a interna şi a investiga complet (inclusiv invaziv) aceşti pentru şi nu de a li se indica un tratament în ambulator.

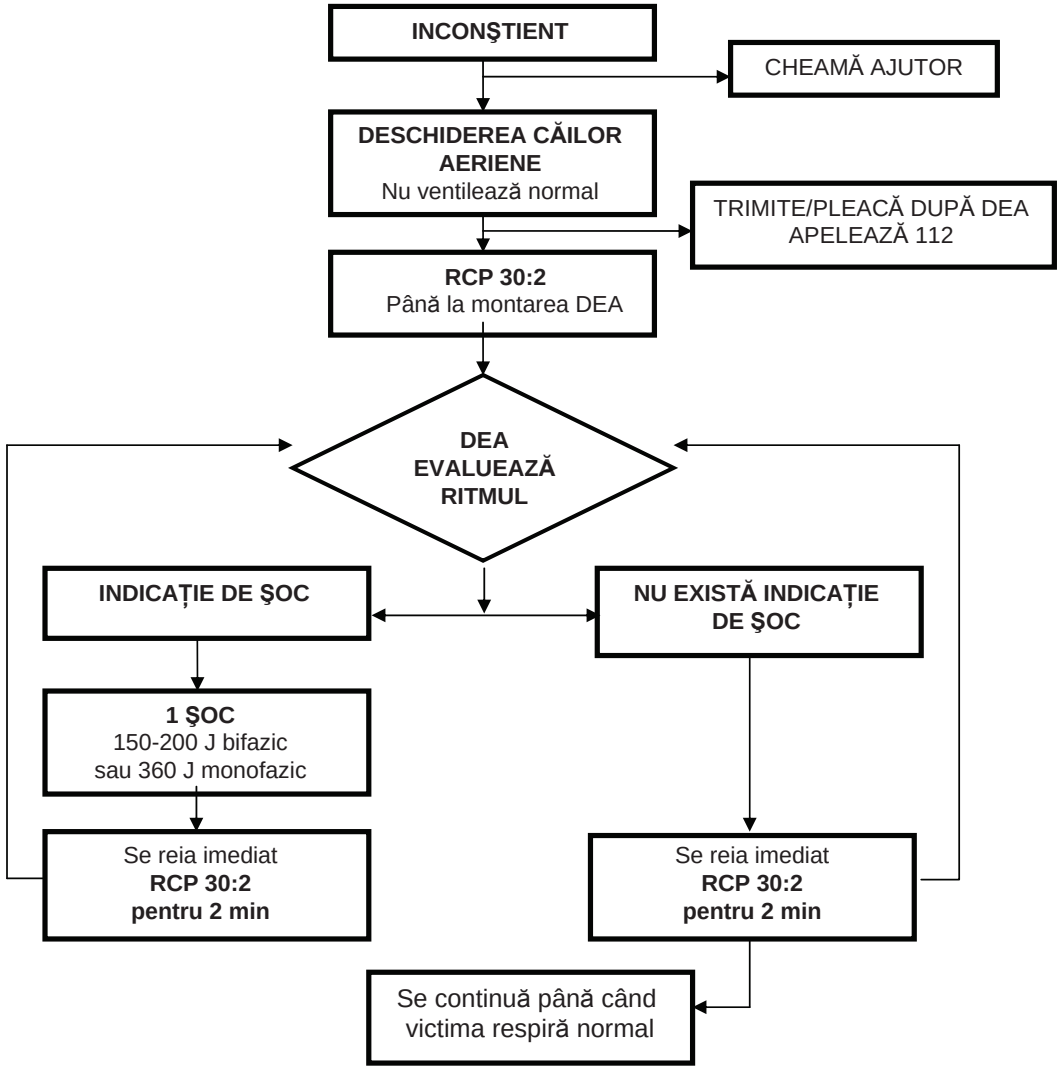
5. Apariția, în repaus, a unei dureri anginoase la un pacient cunoscut cu angină de efort sau modificarea caracteristicilor crizelor anginoase ale acestuia (apariția la eforturi mai reduse, durata mai prelungită, raspunsul mai greoi la nitroglicerină) înseamnă, de fapt, o angină instabilă a cărei evoluție imediată este, de asemenea, imprevizibilă. Din acest motiv şi aceşti pacienți trebuie internați şi investigați corespunzător.

6. Pacienții cu simptome de infarct de miocard (durere toracică cu sau fără iradiere în brațe, în gât, în mandibulă sau interscapulovertebral, dispnee, greață transpirații, amețeli) trebuie transportați la spital cu SAMU şi nu cu alte mijloace de transport.

Utilizarea defibrilatorului extern semiautomatizat (DEA)

Aministrarea cât mai precoce a unui șoc electric extern este capitală pentru șansa de supraviețuire. Rata de supraviețuire este cu atât mai mare cu cât șocul electric este administrat mai aproape de momentul instalării fibrilației ventriculare.

▶ Figura 18 – Algoritm de resuscitare



Din acest motiv, rata de supraviețuire este extrem de redusă în zonele greu accesibile, cum ar fi comunitățile rurale. Situația poate fi însă mult mai bună în comunitățile urbane. Astfel, în Seattle (SUA) pacienții cu stop cardiorespirator apărut în afara spitalului primesc un șoc electric în primele 5-7 minute. În Rochester mediana de timp pentru administrarea de șoc electric a coborît la 5,9 minute după dotarea echipajelor de poliție cu defibrilatoare, fapt care s-a tradus în creșterea până la 49% a ratei de pacienți care au supraviețuit și care au putut fi externați și la o rată globală de supraviețuire la 7 ani de 40%. Un studiu prospectiv efectuat în aeroporturile din Chicago pe durata a 2 ani a arătat faptul că amplasarea de DEA în arii bine vizibile și marcate în mod corespunzător a permis resuscitarea cu succes a 11 din cele 18 stopuri cardiace înregistrate în acest interval de timp. Zece din cei 11 pacienți resuscitați erau în viață și fără sechele neurologice după 1 an.

Algoritmul de utilizare a defibrilatorului extern semiautomatizat, este următorul:

1. se asigură securitatea salvatorului și a persoanelor din jur.
2. salvatorul începe resuscitarea cardiorespiratorie conform protocolului BLS.

3. Imediat după sosirea defibrilatorului:
   - se porneşte defibrilatorul şi se ataşează padelele. Dacă există mai mult de un resuscitator, BLS trebuie continuat în timpul efectuării acestor manevre.
   - vor fi urmate comenzile vocale sau cele afişate; resuscitatorul se va asigura că nimeni nu atinge victima în timp ce DEA analizează ritmul pacientului.

4a. Dacă DEA indică aplicarea de şoc electric:
   - resuscitatorul se va asigura că nimeni nu atinge victima.
   - se apăsă butonul de şoc urmând instrucţiunile DEA.

4b. Dacă nu există indicaţie de şoc electric:
   - salvatorul va reîncepe imediat BLS cu un raport compresii toracice/ventilaţii 30:2.
   - se va continua conform comenzilor vocale sau celor afişate de către DEA.

5. Resuscitarea va continua până când:
   - soseşte un ajutor calificat care preia resuscitarea.
   - victima începe să respire normal.
   - salvatorul este epuizat fizic.

Defibrilarea precoce este singura modalitate de reducere a mortalităşii prin stop cardiorespirator apărut în context de STEMI. Din acest motiv actualele ghiduri încurajează utilizarea DEA de cît mai mulţi dintre cei care pot interveni precoce în STEMI („first-responders") cum ar fi rudele pacientului, poliţiştii, pompierii, însoţitorii de bord ai avioanelor sau ai vaselor de croazieră etc.

IV.6.2 TRATAMENTUL IMA CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ÎN SERVICIILE DE URGENȚE MEDICALE (AMBULANȚĂ ȘI UNITĂȚILE DE PRIMIRI URGENȚE, TERAPIE)

A. **Oxigenoterapia**

Oxigenul trebuie administrat de rutină la toţi pacienţii cu infarct de miocard. Această atitudine se bazează, pe de o parte, pe studii experimentale care au evidenţiat reducerea injuriei ischemice precum şi a supradenivelării segmentului ST sub administrare de oxigen în hipoxemie iar pe de altă parte pe constatarea că unii dintre pacienţii cu infarct de miocard, chiar necomplicat, au hipoxemie uşoară. Câteva oservaţii:

» administrarea de oxigen în exces, la pacienţii cu saturaţie normală cu oxigen a sângelui arterial, poate fi dăunătoare deoarece determină vasoconstricţie arteriolară periferică cu creşterea postsarcinii şi, prin aceasta, a consumului miocardic de oxigen. Administrarea de oxigen în exces poate fi, de asemenea, dăunătoare la pacienţii cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. Din aceste motive administrarea de oxigen la aceşti pacienţi nu trebuie să depăşească o rată de 2-3 l pe minut, iar durata de administrare trebuie restrânsă la primele 6 ore.

» oxigenul trebuie însă administrat fără rezerve la toti pacienţii cu saturaţie arterială de oxigen sub 90%.

» pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă sau edem pulmonar acut au hipoxemie severă care, de regulă, nu poate fi corectată prin simpla administrare de oxigen pe mască sau pe sondă nazală. Aceşti pacienţi necesită, de obicei, intubare orotraheală şi ventilaţie mecanică.

B. **Nitroglicerina**

Administrarea de nitroglicerină a devenit o măsură de rutină în tratamentul pacienţilor coronarieni. Această atitudine se bazează pe efectele vasodilatatorii ale nitroglicerinei, atât la nivel arteriolar şi venos, cu reducerea pre- şi post sarcinii, cât şi la nivel coronarian epicardic.

Nitroglicerina poate fi administrată sub forma unei tablete de 0,5 mg sublingual, doză care poate fi repetată la 5 şi, eventual 10 minute după administrarea primei doze. Dacă durerea persistă se poate recurge la o perfuzie cu nitroglicerină în doză iniţială de 5-10 mcg/minut care poate fi crescută cu 5-20 mcg/min. până la dispariţia simptomelor sau până la reducerea tensiunii arteriale cu 10% comparativ cu valoarea iniţială (la normotensivi) sau cu 30% la hipertensivi.

⚠ ATENȚIE!

- efectul nitroglicerinei asupra reducerii mortalității este foarte redus. Nitroglicerina poate fi însă utilă în cazul pacienților cu infarct miocardic şi hipertensiune arterială sau insuficiență cardiacă.
- răspunsul la nitroglicerină al pacienților cu infarct poate fi imprevizibil. La unii dintre aceştia tensiunea arterială poate scădea neasteptat de mult după administrarea primei tablete de nitroglicerină, motiv pentru care tensiunea arterială trebuie atent monitorizată. Din acelaşi motiv administrarea de nitroglicerină în perfuzie în pre-spital trebuie făcută prin intermediul unui injectomat şi NU al unui perfuzor obişnuit. În caz contrar, în cursul transportului, ritmul de administrare al nitroglicerinei poate scăpa de sub control fapt care poate avea consecințe hemodinamice dramatice pentru pacient.
- nitroglicerina (şi oricare dintre nitroderivații săi) nu se administrează la:
  - pacienți cu tensiune arterială sub 90 mmHg sau cu reducerea tensiunii arteriale cu mai mult de 30% din valoarea inițială.
  - la pacienții cu infarct miocardic de ventricul drept (atenție la pacienții cu infarct postero-inferior situație care se complică frecvent cu infarct de ventricul drept).
  - la pacienții cu bradicardie severă (sub 50/min) sau tahicardie peste 100/min.
  - la pacienții care au folosit inhibitori de fosfodiesterază pentru disfuncție erectilă (de tip sindelafil) în ultimele 24 de ore sau chiar 48 de ore (pentru tandalafil).

C. **Aspirina și/sau clopidogrel**

Aspirina este un antiagregant plachetar al cărui efect se datorează blocării rapide și complete a producției trombocitare de tromboxan A2. Efectul apare mai rapid dacă se folosesc preparate masticabile în locul celor cu absorbție intestinală. Aspirina și-a dovedit utilitatea în reducerea mortalității pacienților cu infarct de miocard, fie administrată singură fie (în special) în combinație cu tromboliticelee. Din acest motiv ***administrarea de aspirină trebuie să fie una dintre primele măsuri terapeutice la aceşti pacienți***. Doza recomandată este de 162-325 mg în primele 24 de ore de la debutul infarctului urmată de 75–162 mg pe zi începând din ziua a doua, permanent, pe o perioadă nedefinită.

Clopidogrelul acționează prin blocarea receptorilor trombocitari de adenozin difosfat (ADP). Combinarea clopidogrelului cu aspirina la pacienții cu STEMI a condus la reducerea semnificativă a mortalității în comparație cu pacienții la care aspirina este administrată singură, cu sau fără terapie trombolitică. Pe baza datelor acumulate în aceste două studii se recomandă administrarea de rutină a clopidogrelului în combinație cu aspirina la toți pacienții cu STEMI, indiferent dacă aceștia sunt sau nu supuși unei intervenții de reperfuzie miocardică (tromboliză sau angioplastie primară). Doza recomandată este de 75 de mg dar se consideră rezonabil ca la pacienții cu vârste de sub 75 de ani să se administreze în prima zi o doză de încărcare de 300 de mg. Administrarea de clopidogrel trebuie să se efectueze pe durata a cel puțin 14 zile, dar perioada de administrare să poate întinde până la un an, indiferent dacă pacientul a primit sau nu terapie fibrinolitică.

În concluzie, în situația în care nu există contraindicații, un pacient cu infarct de miocard trebuie să primească încă din faza pre-spital aspirină (162-325 mg) și clopidogrel cel puțin 75 mg (eventual 300 mg dacă pacientul are vârsta sub 75 de ani).

D. **Sedarea durerii**

Sedarea durerii la un pacient cu infarct de miocard este importantă deoarece aceasta se însoțeste de și contribuie la o hiperactivitate simpatică. Nivelele mari de catecolamine pot induce aritmii, pot reduce pragul de fibrilație ventriculară și pot contribui la instalarea șocului cardiogen. Sedarea durerii poate contribui la reducerea riscului aritmic, poate înlătura anxietatea și agitația psihomotorie a pacienților cu infarct și, prin aceasta, contribuie la reducerea consumului miocardic de oxigen.

Combaterea durerii în infarctul de miocard se poate face prin combinarea administrării de oxigen, a nitroglicerinei, a opioidelor și a beta-blocantelor. Analgezicul care trebuie utilizat este morfina sulfat. Morfina se administrează intravenos în doză de 2–4 mg. repetată la 5–15 minute.

⚠ ATENȚIE!

1. Morfina NU trebuie administrată intramuscular.
2. Morfina, în dozele mai sus menționate, poate fi foarte utilă la pacienții cu infarct de miocard complicat cu edem pulmonar acut. Dozele de morfină necesare controlului durerii pot varia de la pacient la pacient funcție de greutatea corporală, vârsta, tensiunea arterială și alura ventriculară.
4. Morfina poate induce hipotensiune arterială (prin arteriolo- și venodilatație) și bradicardie (efect vagomimetic). În aceste situații tratamentul constă în așezarea pacientului în poziție declivă, cu membrele pelvine ridicate deasupra planului toracelui (dacă pacientul nu este în insuficiență cardiacă/edem pulmonar acut), administrarea de atropină 1-1,5 mg i.v. și umplere volemică.
5. Morfina poate deprima respirația. Dacă deprimarea respirației este severă se va administra antidotul morfinei care este nalorfina (naloxon) 0,1-0,2 mg. intravenos cu repetarea dozei (dacă mai este nevoie) la 15 minute.
6. Dat fiind efectele adverse menționate mai sus administrarea de morfină **NU** trebuie făcută înainte de controlul tensiunii arteriale, a alurii ventriculare, a frecvenței cardiace și (de preferat) al saturației arteriale în oxigen care trebuie să fie peste 90%.
7. Morfina poate induce greață, vărsături motiv pentru care personalul SAMU trebuie să administreze antiemetice (fenotiazine, metoclopramid).

Cu excepția aspirinei, antiinflamatoarele nesteroidiene de orice fel NU trebuie administrate la pacienții cu infarct de miocard dat fiind riscul crescut de mortalitate, reinfarctizare, hipertensiune, ruptură de cord și insuficiență cardiacă. În cazul în care pacientul urma tratament cu aceste medicamente, administrarea lor trebuie întreruptă.

E. **Tratamentul aritmiilor**

Aritmiile cardiace sunt foarte frecvente în STEMI (vezi și cap.IV.5.1.), frecvența lor fiind maximă în primele ore de la debut. La apariția aritmiilor concură mai mulți factori: hipoxia, hipertonia simpatică sau parasimpatică, diselectrolitemiile (hipokaliemia, hipomagneziemie, hipercalcemia intracelulară), acidoza, creșterea nivelelor circulante de acizi grași, creșterea nivelelor de radicali liberi, în special prin reperfuzia miocardului anterior ischemiat, întinderea fibrelor miocardice atriale prin disfuncția ventriculară stângă sau/și dreaptă, pericardita epistenocardică.

Aritmiile maligne (fibrilația ventriculară, tahicardia ventriculară fără puls, asistola, disociația electromecanică)

Riscul de aritmii maligne (fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară fără puls, asistolă, activitatea electrică fără puls) este maxim în primele 2-4 ore de la debutul infarctului de miocard. Cea mai bună abordare practică a aritmiilor maligne o reprezintă, probabil, algoritmul de suport avansat al vieții (ALS) imaginat de International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) și publicat în ultima variantă a Ghidului European de Resuscitare.

Conform acestui algoritm, succesiunea manevrelor este următoarea:

a. **Asigură suportul de bază al vieții!**

Apariția echipajului SAMU nu înseamnă abandonarea manevrelor de suport de bază al vieții (BLS) inițiate de persoanele aflate lângă pacient. În cazul în care manevrele de BLS nu au fost încă inițiate echipajul SAMU va trebui să le inițieze imediat în secvența 30 de compresii toracice/2 ventilații.

b. **Atașează defibrilatorul !**

Defibrilatoarele moderne sunt dotate cu un monitor pe care poate fi urmărit traseul ECG al pacientului. La majoritatea acestor defibrilatoare este suficient să aplici cele două padele ale defibrilatorului pe toracele anterior al victimei (o padelă la apex, cealaltă subclavicular drept) pentru ca traseul ECG să apară pe ecran. Dacă starea pacientului îți permite, aplică electrozii de monitorizare ECG și atașează de aceștia cablul de monitorizare.

c. **Evaluează ritmul cardiac!**

Odată montat defibrilatorul, se observă pe monitor ritmul cardiac al pacientului. Se identifică una din următoarele trei situații:

- pacientul este în fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară;

Dacă ritmul aparent este tahicardia ventriculară atunci se verifică existența sau absența pulsului carotidian. Palparea pulsului nu trebuie să dureze mai mult de 10 secunde! Dacă pacientul se află în fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară fără puls atunci se administrează imediat un șoc electric extern (150-200 J bifazic sau 360 J monofazic).

⚠ ATENȚIE!

Şocul electric extern administrat în fibrilația ventriculară și în tahicardia ventriculară polimorfă trebuie să fie nesincronizat! În cazul în care, din obișnuință, medicul sau paramedicul apasă pe butonul de sincronizare al defibrilatorului, acesta **NU VA DECLANȘA ȘOCUL ELECTRIC DEOARECE, ÎN CURSUL FIBRILAȚIEI VENTRICULARE, PE TRASEUL ECG NU SE ÎNREGISTREAZĂ UNDA "R"**, undă pe care defibrilatorul trebuie să o "vadă" pentru a declanșa un șoc sincronizat!

Indiferent de rezultatul defibrilării, imediat după șoc, trebuie reluate și efectuate timp de 2 minute compresii toracice și ventilații artificiale! Chiar dacă defibrilarea a avut succes și a dus la restabilirea unui ritm de perfuzie, prezența unui puls palpabil imediat după șoc este foarte rară și întârzierea produsă prin încercarea de decelare a acestuia va compromite suplimentar miocardul. Dacă este prezent un ritm de perfuzie, compresiile toracice nu cresc riscul de recurență a fibrilației ventriculare. În prezența unei asistole, după administrarea șocului electric, compresiile toracice pot fi utile în inducerea unei FV care va putea fi, ulterior, convertită la ritm sinusal. Se continuă RCP pentru 2 minute, urmate de o pauză scurtă pentru verificarea monitorului: dacă pacientul continuă să fie în FV/TV se aplică al doilea șoc electric (150-200 J bifazic sau 360 J monofazic). RCP se reia imediat după al doilea șoc, timp de 2 minute, urmate de o scurtă pauză pentru verificarea monitorului. Dacă ritmul afișat este tot FV/TV, se administrează adrenalină 1 mg i.v. urmată imediat de al treilea șoc electric (150-200 J bifazic sau 360 J monofazic) și reluarea RCP (**secvență: adrenalină – șoc – RCP – evaluare ritm**).

Dacă FV/TV persistă și după al treilea șoc electric se administrează un bolus IV de 300 mg amiodaronă (5 mg/Kg corp), în scurtul interval de timp necesar pentru analiza ritmului, înainte de administrarea celui de al patrulea șoc electric.

Dacă FV persistă, se schimbă poziția padelelor. Durata resuscitării este o problemă de judecată clinică, luând în considerare circumstanțele individuale de instalare a stopului și percepția asupra probabilității de succes. Practic, RCP este continuată atât timp cât pacientul este în FV/TV.

- ***pacientul este în asistolă sau în activitate electrică fără puls (AEP)***

Dacă ritmul inițial este asistola sau AEP se începe RCP (compresii toracice și ventilații în raport 30:2) și se administrează adrenalină 1 mg intravenos. O cauză posibilă de asistolă poate fi tonusul vagal excesiv, iar acesta, cel puțin teoretic, poate fi reversibil prin utilizarea unui drog vagolitic; din acest motiv, chiar în lipsa unor dovezi ferme de influențare a supraviețuirii, se pot administra 3 mg atropină (această doză asigură blocadă vagală maximală) dacă ritmul afișat este asistolă sau AEP.

După 2 minute de RCP se reevaluează ritmul; dacă asistola persistă sau nu este nici o schimbare în aspectul electric al DEM față de monitorizarea inițială, se reia imediat RCP. Dacă în timpul resuscitării asistolă sau DEM este înlocuită de FV se aplică algoritmul d FV/TV. În caz contrar, se continuă RCP și se administrează adrenalină la fiecare 3-5 minute.

Indiferent de ritmul de oprire cardiacă se administrează adrenalină, 1 mg la fiecare 3-5 minute până la restabilirea circulației sangvine spontane; aceasta înseamnă că adrenalina este administrată la fiecare 2 cicluri ale algoritmului.

Dacă în timpul RCP apar semne de viață (mișcări, respirație normală, tuse) se verifică monitorul: dacă este prezent un ritm organizat se verifică pulsul central; dacă acesta este prezent se inițiază îngrijirea postresuscitare sau tratamentul aritmiilor postresuscitare. Dacă nu este prezent pulsul central se continuă RCP; asigurarea unui raport compresii: ventilații de 30:2 este o activitate extenuantă, de aceea salvatorii care efectuează compresiile trebuie să fie înlocuiți la fiecare 2 minute.

d. **Manevre care trebuie efectuate în paralel cu resuscitarea cardiorespiratorie și administrarea de șoc electric**

Intubația oro-traheală (IOT)

Pacientul trebuie intubat cât mai repede și ventilat cu balonul Ruben la care se atașează o sursă de oxigen care va fi administrat cu un debit de 6-8 l/min. Intubația oro-traheală, cea mai sigură metodă de asigurare a căii aeriene, este indicat să fie efectuată doar de către un personal antrenat, astfel încât să nu se întrerupă compresiile toracice în timpul laringoscopiei decât pentru o scurtă pauză, la trecerea sondei de intubație printre corzile vocale. În lipsa personalului calificat, pentru a evita orice întrerupere a compresiilor toracice, intubația orotraheală va fi efectuată după reluarea circulației spontane. Intubația nu trebuie să dureze mai mult de 30 de secunde; dacă nu a fost efectuată

în acest interval de timp se recomandă ventilația cu mască și balon fără întreruperea compresiilor toracice. După confirmarea poziției corecte a sondei de IOT aceasta se fixează.

e. **Accesul intravenos și administrarea de adrenalină, vasopresină și antiaritmice**

Accesul venos precoce este extrem de important pentru a se asigura o cale de administrare a diferitelor medicamente. Abordul venos (de preferat utilizând o venă de la nivelul membrelor superioare) trebuie să se realizeze în primele 4 minute de la diagnosticarea stopului cardiorespirator. ILCOR recomandă, în cazul imposibilității abordului venos, administrarea medicamentelor pe cale intraosoasă și dacă nici acest abord nu este posibil, pe cale intratraheală. Substanțele administrate în periferie trebuiesc urmate de un bolus de lichid, de cel puțin 20 ml și de ridicarea extremității unde s-a efectuat injectarea pentru 10-20 de secunde pentru a facilita transportul substanței în circulația centrală.

Adrenalina rămâne medicamentul principal utilizat în timpul resuscitării. Deși nu este bine cunoscută durata optimă a RCP și numărul de șocuri care ar trebui eliberate înaintea administrării de droguri, s-a stabilit, prin consens, că adrenalina se administrează dacă FV/TV persistă după al doilea șoc electric și apoi se repetă la fiecare 3-5 minute, pe tot parcursul RCP. Nu se întrerupe RCP pentru administrarea de droguri.

În cazul în care abordul venos nu este posibil, adrenalina poate fi administrată intratraheal. În această situație doza trebuie să fie de 3 mg care se aspiră într-o seringă de 20 ml completându-se restul de volum cu ser fiziologic. Amestecul astfel obținut se „împinge" cu putere pe sonda de intubație orotraheală după care, cu ajutorul balonul Ruben, se efectuează trei ventilații energice astfel încât adrenalina să poată ajunge până la nivelul membranei alveolocapilare.

Vasopresina poate substitui adrenalina în resuscitarea cardiorespiratorie. Doza recomandată este de 40 U administrate intravenos (echivalent de 1 mg de adrenalină).

Drogurile antiaritmice: nu este dovedită creșterea supraviețuirii la externare prin administrarea de rutină a antiaritmicelor în timpul RCP la adult. Pe baza unui consens s-a stabilit să se administrează un bolus de 300 mg. amiodaronă dacă FV/TV persistă după 3 șocuri electrice. Pentru FV/TV refractare sau recurente mai poate fi administrată o doză adițională de 150 mg urmată de perfuzia a 900 mg în 24 de ore. Lidocaina în doză de 1 mg/Kgcorp, poate fi utilizată ca alternativă la amiodaronă dacă aceasta nu este disponibilă; este contraindicată administrarea lidocainei dacă s-a administrat deja amiodarona.

În timpul resuscitării se pot administra și alte substanțe medicamentoase (sulfat de magneziu, bicarbonat, atropină etc) dar doar în condiții bine precizate.

Tahicardiile (altele decât fibrilația ventriculară şi tahicardia ventriculară fără puls), (vezi şi cap.IV.5.1.)

Tahicardiile pot fi împărțite în două grupe:

a. Tahicardii cu complexe QRS înguste < 0,12 secunde).
b. Tahicardii cu complexe QRS largi (> 0,12 secunde).

Oricare ar fi tipul de tahicardie, cu complexe QRS înguste sau largi, atitudinea terapeutică se bazează în primul rând pe consecințele hemodinamice induse de aceste aritmii. Din acest punct de vedere tahicardiile se pot clasifica în tahicardii fără instabilitate hemodinamică și tahicardii cu instabilitate hemodinamică (respectiv însoțite de angină, edem pulmonar acut, hipotensiune arterială – tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg.)

Practic, ***cu excepția tahicardiei sinusale***, indiferent de tipul ei, o tahicardie care induce instabilitate hemodinamică (manifestată prin hipotensiune arterială < 90 mmHg, alterarea stării de conștiență, semne de insuficiență cardiacă sau semne de șoc, durere toracică persistentă, greu de controlat, ***are indicație de conversie electrică imediată!*** Deși mențiunea „cu excepția tahicardiei sinusale" pare absurdă ea trebuie să fie totuși făcută în ideea de a atrage atenția că, uneori, tahicardia sinusală este confundată cu alte aritmii (flutter atrial, tahicardie paroxistică supraventriculară sau chiar tahicardie ventriculară – vezi anexa ECG) situație în care se încearcă inutil administrarea de șocuri electrice.

Energia de administrare a șocului electric diferă funcție de aritmie și de tipul de defibrilator utilizat.

Fibrilația atrială:

» se începe cu o energie de 200 J (defibrilator monofazic) sau 120-150 J (defibrilator bifazic), cu creşterea energiei în caz de eşec cu cîte 100 J până la energia maximă permisă de defibrilator (practic 360 J defibrilator monofazic şi 200 J defibrilator bifazic).

Flutter-ul atrial:

» se începe cu 50 J (defibrilator monofazic sau bifazic). Dacă nu se obține conversia la ritm sinusal, şocul electric poate fi repetat cu energii mai mari.

Tahicardiile paroxistice supraventriculare:

» se începe cu 50 J (defibrilator monofazic sau bifazic). Dacă nu se obține conversia la ritm sinusal şocul electric poate fi repetat cu energii mai mari.

Ritmul joncțional accelerat:

» nu necesită un tratament specific.

Tahicardia ventriculară susținută (*durata peste 30 de secunde sau durată mai redusă dar cu consecințe hemodinamice negative*).

» **polimorfă:** şoc electric extern nesincronizat 200 J (monofazic); în caz de eşec, şocul electric se poate repeta cu energii crescânde (200-300-360 J).

» **monomorfă:** şoc electric extern sincronizat începând cu 100 J. Poate fi repetat cu energii crescânde.

⚠ ATENȚIE!

- în fața unei tahicardii trebuie analizat cu atenție traseul ECG înainte de a se decide intervenția. Există cazuri de **tahicardie sinusală** la care undele P se identifică cu dificultate (ele pot fi ascunse în unda T sau în segmentul ST supradenivelat). În aceste cazuri, administrarea unui şoc electric este o eroare ! (vezi anexa ECG).
- la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente sau cu comorbidități asociate deteriorarea hemodinamică se poate produce la frecvențe cardiace mai reduse (spre exemplu sub 150/min) frecvențe care sunt bine tolerate de către un cord normal.
- spre deosebire de fibrilația ventriculară şi tahicardia ventriculară polimorfă şocul electric administrat în oricare altă tahicardie trebuie să fie sincronizat.
- pacientul conştient trebuie sedat sau anesteziat înaintea aplicării şocului electric. Înainte de adminidtrarea unui anestezic fiți sigur că saturația oxigenului arterial a pacientului este convenabilă (> 90%) să nu se uite că administrarea unui anestezic intravenos la un pacient cu tulburări respiratorii importante poate determina deprimarea severă a respirației acestuia şi chiar apariția unui stop respirator!
- în cazul administrării repetate de şocuri electrice, intervalul de timp dintre două administrări nu **NU** trebuie să fie mai scurt de 1 minut, pentru a se evita lezarea miocardului (108).
- nu se recomandă administrarea repetată de şocuri electrice pentru episoadele de fibrilație atrială paroxistice (autolimitate), repetitive. Această situație este de obicei întâlnită la pacienții în stare critică, la care aritmia este indusă de factori precipitanți persistenți (de exemplu acidoză metabolică sau sepsis). Cardioversia nu va preveni noile episoade de tahicardie (vezi ghidul de resuscitare, 2005).
- administrarea unui şoc electric nu este urmată, în cazul tuturor pacienților, de conversia la un ritm sinusal. La unii dintre aceştia tahicardia poate persista iar pacientul continuă să fie instabil hemodinamic. În aceste situație se va administra amiodaronă, în doză de încărcare, 300 mg IV, în 20-60 de minute urmată de repetarea tentativei de conversie electrică. Administrarea de digoxin la aceşti pacieți, în special la cei cu insuficiență cardiacă, poate reprezenta o alternativă, scopul fiind rărirea alurii ventriculare. Nu trebuieuitat faptul că efectul digoxinului de instalează lent (după 60 de minute de la administrare) iar vârful său de concentrație este atins de abia după 6 ore (ghid 2004). Încărcarea rapidă cu digoxin intravenos (8-15 mcg/kg respectiv 0,6-1,0 mg pentru un pacient care cântăreşte în jur de 70 de kilograme), cu jumătate de doză administrată inițial iar restul în decurs de 4 ore, poate induce rărirea alurii ventriculare după 30 minute-2 ore.

Tahicardii fără instabilitate hemodinamică

Fibrilația atrială şi **flutter-ul atrial**, la care tensiunea arterială este normală şi nu se înregistrează semne de insuficiență cardiacă. Se poate opta pentru reducerea alurii ventriculare sau pentru conversia electrică. În cazul alegerii primei variante opțiunea principală este reprezentată de către administrarea de beta-blocante intravenos (respectiv metoprolol 2,5-5 mg, doză care se poate repeta la intervale de 5 minute până la un total de 15 mg, sau atenolol 2,5–5 mg în 2 minute până la un total de 10 mg în 10-15 minute). Fiecare administrare de beta-blocant intravenos trebuie precedată de controlul tensiunii arteriale şi al alurii ventriculare. Administrarea trebuie întreruptă în cazul în care: 1). S-a obținut reducerea convenabilă a alurii ventriculare; 2). tensiunea arterială scade sub 100 mmHg; 3). alura ventriculară scade sub 50/min.

În cazurile în care administrarea de beta-blocante este contraindicată se poate apela la diltiazem (20 mg administrat intravenos în 2 minute şi urmat de o perfuzie de diltiazem în ritm de 10 mg/oră) sau la verapamil (2,5–10 mg intravenos în 2 minute cu, eventual, repetarea unei doze de 5–10 mg intravenos după 15-30 minute).

Conversia electrică a fibrilației atriale sau a flutter-ului atrial poate fi luată în considerare la pacienții la care anamneza nu decelează astfel de aritmii în antecedentele pacientului.

Tahicardia paroxistică supraventriculară (TPSV) se întâlnește rar la pacienții cu infarct de miocard. Dat fiind alura ventriculară mare cu care evoluează, această aritmie trebuie prompt oprită. Adenozina este substanța de elecție cu care se poate obține conversia rapidă a TPSV la ritm sinusal. Doza de administrare este de 6 mg intravenos administrate foarte rapid (în 1-2 secunde). În caz de eșec se pot administra 12 mg intravenos după 2 minute de la prima administrare. Această doză de 12 mg poate fi repetată .

Alte medicamente care pot fi folosite sunt beta-blocantele (metoprolol sau atenolol), diltiazemul și digoxinul în dozele menționate mai sus la tratamentul fibrilației atriale.

Tahicardia ventriculară monomorfă susținută (durată peste 30 de secunde) bine tolerată hemodinamic (pacienți fără angină, fără edem pulmonar acut și fără hipotensiune -tensiune arterială sistolică > 90 mmHg), poate fi tratată electric sau chimic:

Conversia electrică: șoc electric extern sincronizat începînd cu 50 J (monofazic) (ghid 2004); în caz de insucces se poate repeta folosind energii mai mari.

Amiodarona este alternativa la conversia electrică. Doza de administrare este de 150 mg administrat intravenos în 10 minute (sau 5 mg/kgcorp). Dacă este nevoie doza de 150 mg poate fi repetată la 10-15 minute. Amiodarona poate fi administrată și în perfuzie (1 mg/min în primele 6 ore, apoi 0,5 mg/min. pentru următoarele 18 ore). Doza totală de amiodaronă NU trebuie să depășească 2,2 g/24 ore (37)(42).

Ritmul joncțional accelerat: nu necesită un tratament specific.

Tahicardia ventriculară nesusținută (ritmul idioventricular accelerat): nu necesită un tratament specific. Acest tip de tahicardie este frecvent întâlnit la pacienții la care se realizează reperfuzia coronariană, fie farmacologică fie intervențională) și este unul dintre criteriile care indică succesul tentativei de desobstrucție coronariană. Aritmia se remite spontan.

Bradiaritmiile

Bradicardia sinusală apare frecvent (30-40%) la pacienții cu infarct miocardic acut postero-inferior datorită hipertoniei vagale induse prin iritarea receptorilor vagali din acest teritoriu (reflexul Bezold-Jarisch). Același mecanism este răspunzător și de apariția bradicardiei în urma desobstrucției arterei coronare drepte, fie prin tromboliză fie prin angioplastie primară. Bradicardia apărută în astfel de condiții se însoțește, de regulă, și de hipotensiune arterială (rezultat al vasodilatației arteriolare periferice vagal-induse). Tratamentul acestui sindrom de bradicardie-hipotensiune constă în administrarea intravenoasă de atropină 0,5-1 mg doză care poate fi repetată până la maxim 2 mg și de umplerea volemică rapidă (vezi mai jos la tratamentul instabilității hemodinamice).

Blocurile atrio-ventriculare și intra-ventriculare

Incidența blocurilor atrio-ventriculare în infarctul miocardic acut este de 6-14% iar a blocurilor intra-ventriculare de 10-20%. Apariția tulburărilor de conducere anunță un prognostic mai rezervat pe termen scurt dar influența acestora asupra prognosticului pe termen lung al celor care supraviețuiesc infarctului este mai puțin predictibilă. Semnificația prognostică a blocurilor atrio-ventriculară depinde de localizarea anterioară sau non-anterioară a infarctului. În localizarea non-anterioară complicată cu bloc atrio-ventricular ocluzia cronariană interesează artera coronară dreaptă (90 %) sau artera circumflexă (10%). În aceste situații sediul blocului este la nivelul nodului atrio-ventricular. În caz de bloc complet, centrul care preia activarea ventriculilor se află sub nivelul de bloc, în interiorul nodului atrioventricular, suprahisian. Drept urmare, frecvența de descărcare a acestui centru va fi convenabilă (40-60/minut) iar complexele QRS vor fi înguste (< 0,12 secunde) deoarece depolarizarea ventriculilor se face normal, pe traiectul fascicul His – cele două ramuri (dreaptă și stângă). Administrarea de atropină la acești pacienți poate fi urmată de creșterea ratei de descărcare a acestui centru dat fiind faptul că la nivel suprahisian mai există terminații ale nervului vag. Blocurile cu localizare suprahisiană sunt de obicei stabile, relativ bine tolarate hemodinamic și tranzitorii (durata 2-3 zile conform dar uneori durata se poate extinde până la 10–14 și chiar 21 de zile). Drept urmare, pacienții cu acest tip de bloc atrio-ventricular complet nu necesită decât foarte rar stimulare cardiacă temporară (pacienți cu sincope sau insuficiență severă de pompă cardiacă).

În infarctele anterioare ocluzia interesează artera interventriculară anterioară fapt care se traduce prin anularea fluxului sanguin în ramurile sale septale. În această situație, sediul blocului se află, de obicei, în porțiunea inferioară a

joncțiunii atrioventriculare iar centrul care preia activarea ventriculară este localizat subhisian. Acest centru se poate afla pe ramura stângă, pe unul dintre cele două fascicule sau pe ramura dreaptă. Rata de descărcare a acestui centru este mai redusă, de regulă sub 30 pe minut iar complexele QRS sunt largi. Din aceste motive pacientul poate deveni instabil hemodinamic. Centrul de evadare nu poate fi influențat de atropină și are un comportament capricios (își poate schimba sediul sau chiar își poate opri activitatea, fapt care conduce la asistolă). În plus, frecvența redusă de descărcare a acestui centru poate favoriza apariția de aritmii ventriculare, inclusiv a fibrilației sau a tahicardiei ventriculare. Prin urmare, apariția unui astfel de bloc atrio-ventricular înseamnă un mare semnal de alarmă care trebuie să conducă imediat spre stimularea cardiacă, fie externă fie transvenoasă.

Pe scurt, apariția unui bloc atrio-ventricular de gradul II tip Mobitz 2 sau a unui bloc atrio-ventricular de gradul III în contextul unui infarct miocardic acut anterior trebuie să impună montarea unui stimulator cardiac, fie extern fie intern. Blocurile atrio-ventriculare apărute în context de infarct de miocard non-anterior nu conduc, de regulă, la deteriorare hemodinamică și nu necesită, de cele mai multe ori, cardiostimularea.

În schimb, apariția unui combinații de bloc atrio-ventricular cu bloc intra-ventricular, traduce, de regulă, o suferință miocardică severă, indiferent de localizarea anterioară sau non-anterioară a infarctului. Din acest motiv, cardiostimularea trebuie avută în vedere la acești pacienți.

Cardiostimularea temporară.

Poate fi realizată prin percuție, transcutanat, transesofagian, pe cale endovenoasă, epicardic sau prin intermediul unei artere coronare.

Indicațiile cardiostimulării temporare în infarctul de miocard sunt precizate în (🗎 Tabelul 14).

Cardiostimularea temporară prin percuție poate fi utilizată când o bradicardie este severă și poate produce un stop cardiorespirator. Această metodă este capabilă să determine un debit cardiac aproape normal, cu o traumatizare minimă a pacientului. Cardiostimularea prin percuție este o manevră de temporizare ce acordă timp fie revenirii spontane a sistemului excitoconductor, fie instalării unui sistem de pacing invaziv sau noninvaziv.

Tehnica pacingului prin percuție constă în administrarea unei serii de lovituri ușoare în zona precordială, pe marginea stângă a 1/3 inferioare a sternului. Brațul va coborî de la numai câțiva centimetri, iar loviturile trebuie să fie destul de ușoare pentru a fi tolerate de către un pacient conștient. Cel mai bun loc de percuție va fi căutat prin deplasarea ușoară a punctului de contact peste suprafața precordială până când este identificat locul în care lovitura administrată are ca rezultat stimularea ventriculară (complex QRS). Forța loviturilor va fi redusă până la un prag la care lovitura nu mai determină un răspuns ventricular.

Cardiostimularea temporară transcutanată poate fi instalată rapid cu un minim de antrenament, evită riscurile asociate puncționării unei vene centrale și poate fi executată atât de medici cât și de asistenți. Dezavantajul major al pacingului transcutanat este disconfortul produs pacientului prin contracțiile musculare determinate de curentul electric. Acesta poate fi înlăturat prin sedarea pacientului.

Cardiostimulatoarele transcutanate sunt integrate unui monitor-defibrilator iar electrozii adezivi sunt capabili să execute monitorizare, pacing, cardioversie și defibrilare. Cardiostimularea poate fi făcută, cu aceste aparate, fie asincron cât și "demand". În stimularea asincronă stimulul electric este administrat independent de activitatea cardiacă de bază, conform ratei de descărcare alese de medic sau asistent. Din acest motiv, stimulul electric „concurează" ritmul propriu al pacientului. Această situație poate fi periculoasă deoarece o stimulare electrică efectuată în perioada vulnerabilă a cordului (practic pe unda T a ritmului ECG de bază) poate induce fibrilație ventriculară. Drept urmare, acest tip de stimulare trebuie rezervat numai cazurilor de asistolă, deci cazurilor în care nu există un ritm propriu al inimii.

În cardiostimularea „demand" aparatul sesizează activitatea spontană a cordului și eliberează stimuli numai atunci cînd frecvența de proprie a inimii scade sub o anumită valoare (stabilită de medic sau de asistent) sau când apar pauze prelungite în ritmul de bază. În acest tip de stimulare stimulatorul nu emite stimuli „peste" ritmul cardiac propriu, evitîndu-se astfel ca stimulul electric să „cadă" în perioada vulnerabilă a cordului.

Pacingul transcutanat impune succesiunea următoarelor acțiuni:

» îndepărtarea excesului de păr de la locul de fixare a electrozilor;
» uscarea pielii;
» sedarea pacientului;

- » aplicarea electrozilor de monitorizare ECG (în situația în care cardiostimulatorul este separat de monitor-defibrilator);
- » verificarea electrozilor de pacing şi conectarea corectă a lor (inversarea conexiunilor ducând la ineficiența stimulării sau la o stimulare cu amplitudine foarte mare);
- » aplicarea electrozilor de pacing;
- » amplasarea electrozilor de stimulare:
  - *poziția antero-posterioară* (nu va împiedica ataşarea padelelor de administrare a şocului electric în caz de necesitate): electrodul anterior se plasează la nivelul hemitoracelui stâng, între apendicele xifoid şi mamelonul stâng, suprafață ce corespunde cu plasarea electrozilor V2 şi V3 ai ECG, iar cel posterior se dispune subscapular stâng, lateral de coloana vertebrală, la acelaşi nivel cu cel anterior.
  - *poziția antero-laterală a electrozilor* (electrozi prin intermediul cărora se poate face atât cardiostimularea cât şi administrarea de şoc electric) se face astfel: electrodul lateral se plasează la nivelul liniei axilare medii stângi, lateral de mamelon (corespunzător electrodului V6 al ECG), iar cel anterior se dispune subclavicular drept.
- » alegerea modului de lucru demand, dacă este disponibil, şi verificarea monitorului în vederea detectării complexelor QRS spontane. În cazul în care pe ecran apar o multitudine de artefacte, este mai bine să se selecteze modul de lucru fix.
- » alegerea celei mai mici intensități de stimulare.
- » alegerea ratei de stimulare, care pentru un adult va fi cuprinsă între 60/minut şi 90/minut.
- » pornirea stimulatorului.
- » creşterea intensității curentului electric până la apariția pe monitor a imaginii de captură („spike" urmat de complex QRS lărgit şi undă T în opoziție de fază cu acesta, vezi anexa ECG).
- » palparea pulsului periferic pentru confirmarea capturii mecanice o dată cu depolarizarea ventriculară.

Dacă este necesară defibrilarea unui pacient care are instalați electrozii de pacing, padelele defibrilatorului vor fi aşezate la minim 2-3 cm față de aceştia, pentru a împiedica apariția unui arc electric între padele şi electrozi.

Resuscitarea cardiorespiratorie se poate executa cu electrozii de pacing ataşați pe toracele pacientului şi, deşi nu există riscul electrocutării persoanei care efectuează compresii sternale (energie de stimulare mai mică de 1 J) se recomandă închiderea cardiostimulatorului pentru a preveni stimularea inadecvată a pacientului.

Cardiostimularea temporară transvenoasă. Pentru situațiile de urgență stimularea cardiacă se poate realiza prin plasarea unui electrod de stimulare, cuplat la generatorul său, în ventriculul drept al pacientului. Electrodul de stimulare poate fi amplasat pe calea venei subclaviculare drepte (se preferă celei stângi deoarece: vena cavă superioară este mai aproape, domul pleural este mai coborât, artera subclaviculară este situată mai sus, lipseşte pericolul lezării canalului toracic) sau vena jugulară internă dreaptă (este mai voluminoasă şi are un traiect mai scurt şi mai direct spre vena cavă superioară), care asigură un acces direct la cord.

Tehnica inserției transvenoase a sondei de stimulare respectă următorii timpi:

- » ataşarea electrozilor de monitorizare ECG;
- » alegerea căii de abord transvenos şi dezinfecția tegumentului;
- » anestezie locală cu xilină 1%;
- » puncționarea venei;
- » inserția electrodului prin lumenul acului până la nivelul VD. Poziționarea corectă a electrodului la nivelul apexului VD se însoțeşte de apariția pe monitorul ECG de complexe QRS largi precedate de *„spike"*-ul specific.
- » detaşarea electrodului endocavitar de derivația precordială şi racordarea acestuia la stimulator;
- » alegerea modului de stimulare demand;
- » pornirea cardiostimulatorului cu o intensitate inițială a stimulului de 10-20 mA şi cu o frecvență de 60 stimuli/minut;
- » stabilirea pragului de stimulare prin reducerea progresivă a intensității curentului.

Nivelul de intensitate la care încetează stimularea ventriculară reprezintă pragul de stimulare şi trebuie să fie mai mic de 1 mA, indicând astfel o poziție corespunzătoare şi un contact optim al electrodului cu endocardul ventricular.

Ulterior se continuă electrostimularea cu o intensitate a curentului de 2-3 ori mai mare decât a pragului.

» extragerea acului de puncție;
» fixarea electrodului la tegument.

Extrasistolele

Extrasistolele ventriculare şi atriale sunt foarte frecvente în infarctul miocardic acut. Studii randomizate nu au reuşit însă să demonstreze ca extrasistolele anunță instalarea unor aritmii mai severe. Pe de altă parte, tratamentul extrasistolelor ventriculare cu xilină (în ideea prevenirii atacurilor de fibrilație ventriculară) s-a dovedit a fi nu numai inutil dar şi dăunător prin creşterea mortalității. Din aceste motive administrarea de antiaritmice pentru controlul extrasistolelor atriale, al celor ventriculare şi al tahicardiei ventriculare nesusținute nu este recomandată.

IV.6.3. TRATAMENTUL DE REPERFUZIE

Necroza miocardică post ocluzie coronariană are un caracter dinamic. Ea debutează la aproximativ 20 de minute dupa ocluzie şi se dezvoltă atât în profunzimea miocardului, dinspre endocard spre epicard, cât şi în suprafața sa. În primele 6 ore necroza include aproximativ 70% din aria de miocard irigată de artera obstruată. În următoarele 6-24 de ore se mai adaugă un grad redus de necroză adițională. Aceste constatări au impus un număr foarte mare de sudii clinice desfăşurate în ultimii 20 de ani care au confirmat posibilitarea limitării ariei de infarct prin dezobstrucție (reperfuzie) coronariană.

Reperfuzia coronariană poate fi realizată prin trei modalități:

» farmacologic (administrare de substanțe fibrinolitice în combinație cu anticoagulante şi antiagregante plachetare);
» intervențional (angioplastie primară, respectiv deschiderea mecanică a arterei ocluzionate cu ajutorul unui cateter şi urmată, de regulă, de montarea unui stent);
» prin combinarea celor două proceduri. În această ultimă situație sunt definite următoarele entități:
  • *Angioplastia coronariană facilitată* - reprezintă intervenția percutană de dezobstrucție a vasului responsabil de infarct efectuată în primele 12 ore de la debutul simptomatologiei, după administrarea de fibrinolitice şi/sau anticoagulante şi/sau antia-gregante plachetare.
  • *Angioplastia de salvare* reprezintă intervenția percutană de dezobstrucție a vasului responsabil de in-farct care se efectuează în primele 12 ore de la debutul simptomatologiei după eşecul tentativei de reperfuzie farmacologică. Eşecul trombolizei trebuie presupus atunci când durerea toracică persistă, iar traseul ECG nu evidențieaza reducerea supradenivelării segmentului ST.

Pentru a fi eficientă, reperfuzia coronariană trebuie efectuată cât mai precoce după debutul infarctului, indiferent care este modalitatea aleasă pentru reperfuzie. Posibilitatea restrângerii ariei de infarct este limitată la primele 4 ore de la ocluzia coronariană trombotică. După acest interval deschiderea arterei coronare mai poate aduce un beneficiu dacă este efectuată până la scurgerea primelor 12 ore dar beneficiul nu pare a se realiza prin restrângerea ariei de infarct ci mai degrabă prin ameliorarea procesului de remodelare miocardică post-infarct.

Angioplastia primară conduce la o rată foarte mare de desobstrucție coronariană (peste 90%) fapt care se traduce printr-o mortalitate redusă şi o rată redusă de reinfarctizare. De asemenea, riscul foarte redus pentru accidente hemoragice majore (în special pentru hemoragii cerebrale) reprezintă un atú important al acestei proceduri. Din aceste motive, angioplastia primară este considerată în prezent drept modalitatea ideală de reperfuzie coronariană. Dezavantajele acestei proceduri constau în faptul că efectuarea sa necesită un laborator de angiografie special dotat precum şi un personal bine antrenat.

IV.6.3.1. REPERFUZIA FARMACOLOGICĂ

Reperfuzia farmacologică are avantajul că poate fi efectuată oriunde, inclusiv la domiciliul pacientului şi nu necesită o pregătire supraspecializată Eficiența substanțelor fibrinolitice este maximă în primele 3 ore de la debutul STEMI. Administrarea de fibrinolitice în primele 2–3 ore de la debutul STEMI poate avea aceleaşi efecte benefice ca şi angioplastia primară. După acest interval de timp trombusul intracoronarian devine tot mai compact şi tot mai greu de distrus prin metode farma-cologice. Drept urmare, după scurgerea primelor 3 ore, rata de desobstrucție coronariană este net mai mare prin angioplastie primară.

Indicațiile și contraindicațiile terapiei trombolitice în infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST

Reperfuzia farmacologică s-a dovedit utilă la pacienții cu infarct miocardic la care electrocardiograma înregistrează un bloc de ramură nou instalat sau supradenivelarea segmentului ST. În schimb, la pacienții la care electrocardiograma indică subdenivelare de segment ST sau traseul este normal, administrarea de fibrinolitice s-a dovedit a fi nu numai lipsită de beneficii dar chiar periculoasă !.

În conformitate cu ultimul ghid european dedicat STEMI Indicațiile și contraindicațiile terapiei trombolitice la pacienții cu STEMI sunt următoarele:

Indicații:

a. pacienți cu simptomatologie sugestivă pentru infarct de miocard cu debut în ultimele 12 ore şi la care electrocardiograma înregistrează:
   - supradenivelare de segment ST mai mare de 0,1 mV în cel puțin două derivații corespondente sau
   - un bloc de ramură stângă nou apărut, în contextul infarctului (pe baza anamnezei şi a documentelor medicale ale pacientului) sau
   - aspect sugestiv pentru infarct miocardic strict posterior: undă R amplă în derivația V_1 şi subdenivelare de segment ST în derivațiile V_1-V_4 şi eventual supradenivelare de segment ST în derivațiile V_7-V_9. Acest infarct este deseori confundat cu un infarct fără supradenivelare de segment ST cu localizarea anterioară. De fapt, subdenivelarea ST înregistrată în V_1-V_4 este imaginea "în oglindă" a supradenivelării de pe peretele posterior al ventriculului stâng.

b. pacienți cu simptomatologie sugestivă pentru infarct de miocard debutată în intervalul 12-24 de ore, care continuă să aibă simptome de ischemie miocardică şi la care electrocardiograma înregistrează o supradenivelare de segment ST mai mare de 0,1 mV în cel puțin două derivații corespondente.

Contraindicații absolute:

» Orice hemoragie cerebrală sau accident vascular cerebral de cauză necunoscută în antecedentele pacientului;
» Accident vascular cerebral ischemic în ultimele 6 luni;
» Boli vasculare cerebrale cunoscute de către pacient (exemplu – malformații arterio-venoase);
» Neoplasm cerebral (primitiv sau metastatic);
» Suspiciunea de disecție de aortă;
» Diateze hemoragice sau hemoragii active (cu excepția menstrelor);
» Hemoragii gastrointestinale în ultima lună;
» Traumatism cranian sau al feței în ultimele 3 luni.
» Traumatisme majore sau intervenții chirurgicale în ultimele 3 luni.
» Puncții efectuate în zone non-comprensibile (exemple: puncție hepaticăpuncție lombară).

Contraindicații relative:

» Antecedente de hipertensiune arterială cronică severă, greu controlată medicamentos;
» Hipertensiune arterială severă (peste 180/110 mmHg), greu controlabilă, prezentă la internarea pacientului;
» Accident vascular cerebral ischemic tranzitor în ultimele 6 luni, demență sau patologie intracraniană cunoscută de către pacient şi care nu intra sub incidența contraindicațiilor absolute;
» Resuscitarea cardiorespiratorie traumatică sau prelungită (peste 10 minute) sau intervenții chirurgicale majore în ultimele 3 săptămâni;
» Hemoragii interne recente (în ultimele 2-4 săptămâni);
» Pentru streptokinază şi anistreplază: administrarea anterioară a celor două preparate în urmă cu mai mult de 5 zile sau reacții alergice documentate în antecedentele pacientului pentru aceste substanțe;
» Sarcina sau prima săptămână post partum;
» Ulcerul peptic activ;
» Endocardita infecțioasă;
» Utilizarea curentă de anticoagulante orale.

Tipuri de fibrinolitice

a. Streptokinaza

Streptokinaza (substanță produsă de streptococii beta-hemolitici de grup C) activează plasminogenul indirect. Într-o primă etapă, streptokinaza se atașează de plasminogenul circulant rezultând un complex activator. În a doua etapă complexul acționează asupra plasminogenului restant pe care îl convertește la plasmină. În a treia etapă complexul streptokinază-plasminogen este convertit în complex streptokinază-plasmină. Rezultatul va fi liza trombilor, liză care debutează la suprafața lor.

Regimul de administrare acceptat în prezent pentru streptokinază constă în perfuzarea a 1500000 U.I. în 30–60 minute. Începând cu anul 1996 în România există o experiență cu două regimuri accelerate (care însă nu au fost validate internațional): 1 500 000 U.I. perfuzate în numai 20 de minute; 750 000 U.I. administrate in 10 minute cu sau fără repetarea dozei după 50 de minute

Aceste regimuri se bazează pe conceptul că, la concentrații plasmatice mari, streptokinaza se combină cu (aproape) tot plasminogenul existent. Drept urmare (aproape) întreg plasminogenul este angajat în formarea de complexe cu streptokinaza și nu mai rămâne plasminogen liber pentru a fi transformat în plasmină. Excesul de streptokinază și complexele plasminogen-streptokinază se vor atașa de plasminogenul exis-tent la nivelul trombilor. În felul acesta se produce o transformare a plasminogenului în plasmină în interiorul trombului (tromboliză endogenă). Tromboliza endogenă este mult mai puternică decât cea exogenă.

Cel mai frecvent efect advers al streptokinazei este hipotensiunea arterială, indusă prin vasodilatație arteriolară periferică mediată de citokine vasodilatatorii (în special bradikinină) în urma conflictului streptokinază-anticorpi specifici. Hipotensiunea arterială apare la aproximativ 20% dintre pacienții la care streptokinaza este administrată în regim de 1.500.000 U.I. în 60 minute dar este net mai frecventă (în jur de 45%) dacă se utilizează regimurile accelerate. Deși hipotensiunea indusă de streptokinază poate fi, uneori, severă ea este controlabilă în 5-15 minute prin simpla administrare rapidă de ser fiziologic.

Un al doilea efect advers important al streptokinazei îl reprezintă reacțiile alergice a căror intensitate poate varia de la rush cutanat până la spasm laringian și șoc anafilactic. Din fericire, accidentele alergice majore sunt rare după administrarea de streptokinază.

b. **Activatorul tisular al plasminogenu-lui (t-PA)**

Activatorul tisular al plasminogenului (t-PA) este inițiatorul fiziologic al fibrinolizei la om. Prin urmare, nu are potential alergic. Efectul fibrinolitic al alteplazei se realizează prin acțiune directă asupra plasminogenului circulant pe care îl transformă în plasmină.

Timpul de înjumătățire al alteplazei este foarte scurt (6 minute), motiv pentru care alteplaza trebuie administrată în perfuzie endovenoasă. Regimul utilizat în prezent constă în administrarea a maxim 100 de mg. astfel: bolus de 15 mg. urmat de 50 mg. perfuzate în 30 de minute și de alte 35 mg. perfuzate în 60 de minute.

c. **Reteplaza (r-PA)**

Reteplaza este un fragment de t-PA, mai exact porțiunea strict răspunzătoare de acțiunea de activare a plasminogenului. Având un timp de înjumătățire mai lung (aproximativ 16 minute), reteplaza poate fi administrată în bolus. Regimul utilizat constă în administrarea intravenoasă a 10 U. urmată de repetarea aceleiași doze după un interval de 30 de minute.

d. **Tenecteplaza (TNK-tPA)**

Tenecteplaza este o substanță fibrinolitică obținută prin modificări în trei puncte ale secvenței de aminoacizi din activatorului tisular de plasminogen (Asparagina in loc de Treonina – în poziția 103, Glicina in loc de Asparagina - in pozitia la 117 - si Alanina-Alanina-Alanina-Alanina in loc de Lisina-Histidina-Arginina-Arginina - la 296-299). Prin aceste modificari a fost obtinut un agent trombolitic cu un timp de injumatatire mai lung (15-20 min.), cu o specificitate si capacitate de legare la fibrina mai mare si cu o rezistenta crescuta la PAI-1. Avantajul tenecteplazei constă în administrarea unui singur bolus de 30-50 mg funcție de greutatea corporală a pacientului (0,53mg/kg, dar nu mai mult de 50 mg).

Trebuie reținut faptul că, în faza precoce a STEMI și în special la pacienții cu terapie fibrinolitică se înregistrează un status hipercoagulant fapt care poate conduce la reocluzia precoce a coronarei implicate în infarct după succesul inițial al trombolizei. Riscul de reocluzie este mai mare în cazul utilizării fibrinoliticelor cu timp de înjumătățire scurt.

Pentru reducerea riscului de ocluzie, administrarea de alteplază, reteplază și tenecteplază trebuie precedată sau imediat urmată de administrarea de anti-coagulante (heparină nefracționată sau heparine cu greutate moleculară mică.

Tabelul 14 **Substanțe fibrinolitice de uz curent**

Fibrinolitic	Regim de administrare
Tenecteplaza (TNK-tPA)	Bolus unic funcție de greutatea corporală: < 60 kg: 30 mg. 60 -69 kg: 35 mg. 70 – 79 kg. 40 mg. 80 – 89 kg.: 45 mg > 90 kg: 50 mg.
Reteplaza (r-PA)	10 U bolus urmat la 30 minute de un nou bolus de 10 U.
Streptokinaza	1500000 u.i. în 30-60 min
Alteplaza (t-PA)	15 mg i.v. bolus apoi 0,75 mg/kg în 30 min. apoi 0,5 mg/kg. în 60 min. Doza maximă 100 mg.

Administrarea de substanțe fibrinolitice presupune și asumarea unui risc de accidente hemoragice. Între acestea, hemoragia cerebrală este cel mai temut. Riscul de hemoragii cerebrale după administrare de fibrinolitice variază între 0,5% pentru streptokinază și 2,5% pentru reteplază.

Riscul de hemoragie cerebrală este mai mare la pacienții tratați cu t-PA sau cu derivați de t-PA, la toate grupele de vârstă. Riscul de hemoragie cerebrală este mai mare la bolnavii în vârsta de peste 65 de ani, la pacienții a căror greutate corporală este sub 70 kg., la pacienții a caror tensiune arterială la internare depășește 180/110 mmHg. În funcție de acești factori riscul hemoragic variază între 0,25% (în absența oricăruia dintre factorii mai sus enumerați) și 2,5% (în prezența a 3 factori de risc). De notat că, la pacienții cu TA 180-110 mmHg. reducerea medicamentoasă a tensiunii arteriale înainte de administrarea de trombolitice nu pare a reduce riscul de hemoragie cerebrală.

Criteriile de reperfuzie coronariană la pacienții cu fibrinoliză

Succesul sau insuccesul fibrinolizei poate fi evaluat invaziv și neinvaziv. Evaluarea invazivă presupune vizualizarea desobstrucției coronariene prin coronarografie și estimarea calității reperfuziei coronariene (clasele TIMI) și miocardice (gradul de „blush"). Evaluarea neinvazivă înglobează trei criterii: **clinic** (dispariția durerii toracice), **electrocardiografic** (reducerea sumei supradenivelărilor segmentului ST cu mai mult de 50% din valoarea înregistrată la debutul fibrinolizei cu sau fără apariția aritmiilor de reperfuzie) și **biologic** (creșterea rapidă a nivelelor de creatinkinază și a izoezimei ei MB cu un vârf în primele 12 ore de la debutul fibrinolizei).

În pre-spital pot fi folosite numai criteriile clinice și electrocardiografice.

Criteriul clinic. Există o legătură directă între dispariția sau reducerea intensității durerii toracice și recanalizarea coronariană. Dispariția durerii toracice în timpul trombolizei este nu numai un indicator de reperfuzie coronariană dar și al reducerii ariei de necroză. Dispariția durerii înainte de administrarea fibrinoliticului nu trebuie însă considerată drept un element de renunțare la acest tratament în special în cazul în care segmentul ST rămâne supradenivelat.

Criteriile electrocardiografice

a. ***Reducerea supradenivelării segmentului ST cu peste 50% din valoarea inițială***

Electrocardiograma este singura modalitate obiectivă neinvazivă care poate oferi, rapid, indicii în legătură cu succesul sau insuccesul tentativei de reperfuzie coronariană. Reducerea supradenivelarii segmentului ST cu mai

mult de 50% din valoarea inițială este un semn electrocardiografic foarte valoros în aprecierea succesului fibrinolizei. Reducerea supradenivelării de segment ST cu cel puțin 70% se corelează cu o existența unei reperfuzii coronariene excelente (flux TIMI 3, respectiv flux normal în coronara dezobstruată) la 70-80% dintre pacienți. Global, peste 90% dintre pacienții la care supradenivelarea de segment ST s-a redus cu peste 70% au artera coronară deschisă și cu flux bun (TIMI 3 sau 2). În schimb, fluxul TIMI 3 apare la numai 50% dintre pacienții la care scăderea supradenivelării de segment ST este de numai 30 – 50% și la numai 16-25% dintre pacienți când reducerea supradenivelării este de sub 30%.

b. ***Aritmiile de reperfuzie***

Reducerea supradenivelării segmentului ST revelatoare de reperfuzie coronariană este însoțită, deseori, de aritmii. În condiții experimentale, incidența aritmiilor de reperfuzie variază între 50 și 85% dar în condiții clinice incidența este de până la 25%. Între acestea, tahicardia ventriculară neparoxistică (ritmul idioventricular accelerat) - în special la pacienții cu infarct miocardic anterior - și bradicardia sinusală (în special la pacienții cu infarct inferoposterior) sunt cele mai frecvent întâlnite dar nu specifice. Fibrilația ventriculară poate fi una dintre aritmiile de reperfuzie. Experimental, fibrilația ventriculară este mai frecventă dacă reperfuzia se produce mai aproape de momentul ocluziei coronariene, riscul fiind maxim dacă timpul ocluzie – reperfuzie este în jurul a 30 de minute.

De reținut: cu excepția fibrilației ventriculare (eventual a tahicardiei ventriculare susținute, foarte rară ca aritmie de reperfuzie) și a bradicardiei sinusale restul aritmiilor de reperfuzie nu necesită un tratament imediat. Ele se remit, practic, spontan.

Beneficiile fibrinolizei pre-spital

Există o relație inversă între timpul scurs de la debutul STEMI până la administrarea agentului fibrinolitic și mortalitatea pacienților cu infarct. Reducerea semnificativă a mortalității se obține numai dacă fibrinoliza se administrează în primele 6 ore de la debutul infarctului. Restrângerea beneficiului terapiei fibrinolitice la primele ore de la debutul STEMI se explică prin faptul că, în acest interval de timp, trombul care a ocluzionat artera coronară este proaspăt, ușor de dizolvat cu ajutorul substanțelor fibrinolitice. După primele 3 ore trombul devine tot mai compact, mai dur și, prin urmare, este mai greu de „atacat" de către fibrinolitice. Din aceste motive, ghidurile actuale recomandă instituirea fibrinolizei cât mai repede după stabiliea diagnosticului de STEMI, practic în primele 30 de minute de la stabilirea contactului medical cu pacientul respectiv.

Prima semnalare a beneficiului fibrinolizei pre-spital în STEMI datează din 1985. Ulterior, mai multe studii au raportat o reducere substanțială a timpului debut infarct–debut tratement prin administrarea agenților trombolitici în pre-spital (vezi 🖹 Tabelul).

Studiile care au comparat efectele fibrinolizei administrate pre-spital cu cele rezultate în urma transportului pacientului la un centru capabil să efectueze angioplastia primară au evidențiat că cele două modalități de abordare pot conduce la rezultate identice. Între acestea, cel mai important a fost CAPTIM, studiu care a înrolat pacienți randomizați în primele 6 ore de la debutul STEMI fie pentru fibrinoliză prespital (alteplază) fie pentru transport la un centru unde s-a efectuat angioplastia primară. Timpul scurs de la debutul simptomelor și până la startul terapiei a fost de 130 minute pentru fibrinoliză și, respectiv, de 190 minute pentru PCI. Incidența la 30 de zile a deceselor, reinfarctizărilor, sau accidentelor vasculare cerebrale nu a diferit semnificativ între cele două grupuri de pacienți (6.2% cu PCI vs 8.2% cu fibrinoliză, p=0.29). Mortalitatea globală a fost nesemnificativ mai redusă la pacienții cu fibrinoliză pre-spital (3,8% vs 4.9% p=0.09).

Pe baza datelor acumulate până în prezent, reperfuzia farmacologică pre-spital este considerată drept clasă IIa nivel B de indicație cu condiția ca asistența medicală de pe ambulanță să fie asigurată fie de medici fie de paramedici bine antrenați care dispun de posibilitatea înregistrării electrocardiogramei standard în 12 derivații și transmiterii ei la distanța la un personal medical antrenat în tratamentul pacienților cu STEMI conform unui program de fibrinoliză pre-spital bine stabilit . În absența contraindicațiilor, fibrinoliza pre-spital este indicată în situațiile în care:

1. angioplastia primară nu poate fi efectuată în primele 120 de minute de la primul contact medical (41);
2. nu există un spital capabil să efectueze fibrinoliza în urmatoarele 30 de minute care urmează primului contact medical.

IV.6.3.2 ANGIOPLASTIA PRIMARĂ

Angioplastia primară (PCI primară) este metoda de reperfuzie "princeps" în IMA cu supradenivelare de segment ST şi se va generaliza progresiv pe măsură ce infrastructura sistemelor sanitare se perfecţionează o dată cu creşterea numărului de centre şi de cardiologi intervenţionişti. Organizarea centrelor de infarct acut ar reprezenta un important pas înainte în asigurarea îngrijirii complete, corecte, la standarde moderne ale pacienţilor cu STEMI, ca şi a altor categorii de coronarieni acuţi. Principalele limite ale PCI primare nu sunt legate de procedura în sine, ci de necesarul logistic complex de materiale şi personal calificat care trebuie să fie disponibil permanent pentru acoperirea tuturor urgenţelor coronariene.

Ghidurile de diagnostic şi tratament ale STEMI elaborate atât de societăţile americane cât şi de Societatea Europeană de Cardiologie pun PCI primară cu variantele sale pe primul plan al reperfuziei în IMA cu condiţia ca procedura să nu determine întârzieri excesive în obţinerea repermeabilizării vasului. În varianta indisponibilităţii PCI primare se recomandă încă administrarea tratamentului trombolitic. Recomandările de obţinere neîntârziată a reperfuziei prin PCI primară în ghidurile în vigoare se bazează pe reducerea mortalităţii, a recurenţei ischemice şi a accidentelor hemoragice şi implicit a riscului de AVC faţă de tratamentul trombolitic. Avantajul PCI devine evident mai ales după 2-3 ore de la debutul IMA şi este net între 6 şi 12 ore, cu toată lipsa de salvare miocardică eficace la prezentarea tardivă.

Indicaţiile curente de efectuare a PCI primare cu variantele sale sunt stabilite în ultimele ediţii ale ghidurilor de tratament ale STEMI din 2008, elaborate atât de AHA şi ACC, cât şi de ESC (1-4).

Indicaţiile pentru **PCI primară ca tratament de sine stătător pentru obţinerea reperfuziei sunt următoarele**:

Clasa I:

1. Consideraţii generale: dacă este disponibilă PCI primară trebuie efectuată imediat la pacienţii cu STEMI (inclusiv la cei cu IMA posterior strict) sau la cei cu BRS nou apărut în primele 12 ore de la debutul simptomelor, dacă poate fi realizată la timp în mai puţin de 90 min de la prezentare de către cardiologi intervenţionişti cu experienţă (cel puţin 75 PCI pe an). Procedura se realizează în centre experimentate, cu peste 200 PCI elective şi peste 36 PCI pentru STEMI anual cu posibilităţi de chirurgie cardiacă (nivel de evidenţă A)
2. Consideraţii specifice:
   a. Pacienţii cu STEMI care se prezintă la un spital cu posibilităţi de PCI trebuie trataţi cu PCI primară în primele 90 min de la primul contact medical (nivel de evidenţă: A)
   b. Pacienţii cu STEMI care se prezintă la un spital fără PCI şi care nu pot fi transferaţi la un centru cu PCI pentru efectuarea procedurii în primele 90 min de la primul contact medical trebuie trataţi cu fibrinolitic în primele 30 min de la prezentarea la spital, în lipsa contraindicaţiilor (nivel de evidenţă: B)
   c. Dacă durata simptomelor este sub 3 ore de la debut şi diferenţa estimată între timpul "door to balloon" şi "door to needle" este:
      - Mai mic de o oră, în general se preferă PCI (nivel de evidenţă: B)
      - Peste o oră, în general se preferă fibrinoliza (nivel de evidenţă: B)
   d. Dacă durata simptomelor este mai mare de 3 ore în general se preferă PCI primară şi trebuie efectuată într-un timp de la diagnostic la balon sau "door to balloon"cât mai redus posibil ideal mai puţin de 90 min (nivel de evidenţă: B)
   e. PCI primară trebuie efectuată la pacienţii sub 75 ani cu STEMI sau BRS acut care dezvoltă şoc cardiogen în primele 36h de la debut şi care pot fi revascularizaţi adecvat în primele 18h de la debutul şocului, cu excepţia contraindicaţiilor sau lipsei posibilităţilor de îngrijire intensivă ulterioară (nivel de evidenţă: A)
   f. PCI primară trebuie efectuată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sau edem pulmonar acut (clasa Killip 3) în primele 12h de la debutul simptomelor. Timpul până la deschiderea vasului trebuie să fie cât mai redus posibil, ideal mai puţin de 90 min (nivel de evidenţă: B)

Clasa IIa:

1. PCI primară este rezonabilă la pacienţi slectaţi peste 75 ani cu STEMI sau BRS acut care dezvoltă şoc cardiogen în primele 36h de la debut şi care pot fi revascularizaţi adecvat în primele 18h de la debutul şocului.

Pacienții cu status funcțional bun anterior care pot fi revascularizați adecvat şi acceptă îngrijirea în terapie intensivă pot fi selectați pentru strategia invazivă (nivel de evidență: B)

2. este rezonabil a efectua PCI primară la pacienții cu STEMI cu debut al simptomelor între 12 – 24h anterior dacă prezintă cel puțin unul din următoarele criterii:
   a. insuficiență cardiacă congestivă severă (nivel de evidență: C)
   b. instabilitate hemodinamică sau electrică (nivel de evidență: C)
   c. simptome ischemice persistente (nivel de evidență: C)

Clasa IIb:

Beneficiul PCI primare pentru STEMI la pacienții cu indicație de fibrinoliză nu este stabilit pentru operatorii care efectuează mai puțin de 75 PCI anual (nivel de evidență: C)

Clasa III:

1. PCI nu trebuie efectuată pe o arteră neresponsabilă ptr STEMI în timpul PCI primare la pacienții fără instabilitate hemodinamică (nivel de evidență: C)
2. PCI primară nu trebuie efectuată la pacienții asimptomatici la peste 12h de la debutul STEMI dacă sunt stabili hemodinamic şi electric.

Având în vedere întârzierile inerente în deschiderea vasului responsabil de infarct prin PCI primară s-a ridicat problema administrării inițiale a unei doze complete sau reduse de trombolitic sau a unui inhibitor de GP 2b/3a la momentul diagnosticului pentru obținerea patenței coronare urmată de trasnportul pentru PCI primară. Reluarea fluxului coronarian, chiar şi parțială, ar reduce astfel amploarea necrozei şi ar ameliora rezultatele reperfuziei prin PCI. Cu toate premisele teoretice favorabile toate studiile în care s-au utilizat metode combinate de reperfuzie, denumite generic PCI primară facilitată, au demonstrat rezultate strict asemănătoare cu PCI primară simplă privind mortalitatea, cu prețul creşterii semnificative a complicațiilor hemoragice.

Indicațiile actuale ale **PCI facilitate** sunt următoarele:

Clasa IIb:

1. PCI facilitată cu regimuri care nu utilizează doze complete de trombolitic pot fi considerate ca strategie de reperfuzie în cazurile în care (nivel de evidență: C):
   a. Pacienții se găsesc la risc înalt
   b. PCI nu este disponibilă imediat în primele 90 min
   c. Riscul hemoragic este redus (tineri, lipsa HTA necontrolate, greutate corporală normală)

Clasa III:

Strategia de reperfuzie bazată pe asocierea trombolizei la doză întreagă urmată de PCI imediată poate avea consecințe negative.

În cazul în care pacienții cu STEMI care au primit tratament trombolitic nu au semne neinvazive de reperfuzie la 90 - 120 minute de la debutul tratamentului sau dezvoltă semne de reocluzie coronară precoce, manifestată prin reapariția durerii ischemice şi a modificărilor specifice ale segmentului ST, este unanim admisă astăzi necesitatea coronarografiei de urgență şi redeschiderea vasului prin PCI. În acest context angioplastia este denumită PCI de salvare şi are următoarele indicații curente:

Clasa I:

1. strategia de a efectua coronarografia cu intenția de a realiza PCI (sau CABG) de urgență este recomandată pentru pacienții care au primit tratament trombolitic şi se găsesc în una din următoarele situații:
   a. şocul cardiogen la pacienți sub 75 ani care pot fi revascularizați adecvat (nivel de evidență: B)
   b. insuficiența cardiacă severă sau edemul pulmonar acut (clasa Killip 3) (nivel de evidență: B)
   c. aritmii ventriculare cu compromitere hemodinamică (nivel de evidență: C)

Clasa IIa:

1. strategia de a efectua coronarografia cu intenția de a realiza PCI (sau CABG) de urgență este rezonabilă pentru pacienții peste 75 ani care au primit tratament trombolitic, se găsesc în şoc cardiogen şi pot fi revascularizați adecvat (nivel de evidență: B)

2. este rezonabil a efectua PCI de salvare la pacienții care au una sau multe din condițiile de mai jos:
   a. instabilitate hemodinamică sau electrică (nivel de evidență: C)
   b. simptome ischemice persistente (nivel de evidență: C)
3. strategia de a efectua coronarografia cu intenția de a realiza PCI de salvare este rezonabilă la pacienții la care terapia fibrinolitică a eşuat (reducerea supradenivelării segmentului ST cu mai puțin de 50% din valoarea inițială la 90 min de la inițierea tratamentului) şi o zonă de miocard la risc moderată sau mare (IM anterior, IM inferior şi de VD sau cu subdenivelare în derivațiile anterioare) (nivel de evidență: B)

Clasa IIb:

1. strategia de a efectua coronarografia cu scopul de a realiza PCI în lipsa criteriilor de clasă I sau IIa poate fi rezonabilă la pacienții cu risc înalt sau moderat, dar beneficiile şi riscurile nu sunt bine cunoscute. Beneficiile PCI de salvare sunt mai mari cu cât se inițiază mai precoce după debutul durerii ischemice (nivel de evidență: C)

Clasa III:

1. strategia de a efectua coronarografia cu intenția de a realiza PCI (sau CABG) de urgență nu este recomandată la pacienții care au primit tratament fibrinolitic, dacă tratamentul invaziv ulterior este contraindicat sau pacientul refuză îngrijirea în terapie intensivă (nivel de evidență: C).

În afara contextului PCI de salvare, angioplastia se poate efectua după tromboliză în următoarele situații clinice:

Clasa I:

1. la pacienții cu anatomie coronariană adecvată, PCI trebuie efectuată când există dovezi obiective de IM recurent (nivel de evidență: C)
2. la pacienții cu anatomie coronariană adecvată, PCI trebuie realizată pentru ischemia miocardică, moderată sau severă în perioada recuperării după STEMI (nivel de evidență: B)
3. la pacienții cu anatomie coronariană adecvată, PCI trebuie realizată în şocul cardiogen sau la cei cu instabilitate hemodinamică (nivel de evidență: B)

Clasa IIa:

1. este rezonabil a efectua PCI de rutină la pacienții cu FEVS < 40%, insuficiență cardiacă congestivă sau artimii ventriculare serioase (nivel de evidență: C)
2. este rezonabil a efectua PCI când există insuficiență cardiacă clinic manifestă în timpul episodului acut, chiar dacă evaluarea consecutivă arată funcție conservată a VS (FE > 40%) (nivel de evidență: C)

Clasa IIb:

1. PCI pe o stenoză hemodinamic semnificativă pe artera responsabilă de infarct după 24h de la STEMI poate fi considerată ca parte a strategiei invazive (nivel de evidență: B)

Clasa III:

1. PCI pe ocluzia completă a arterei responsabile de IM după 24h de la STEMI nu este recomandată la pacienții asimptomatici cu boală coronară uni sau bivascualră care sunt hemodinamic şi electric stabili şi nu au dovezi de ischemie severă (nivel de evidență: B)

Fenomenul de "no reflow"

Este determinat de disfuncția microcirculației coronare indusă de reperfuzia medicamentoasă sau prin angioplastie, în ciuda reluării fluxului la nivelul vasului epicardic inițial obstruat. Prevalența acestui fenomen după PCI primară este de cca 30%, chiar şi în condițiile terapiei complexe cu antiagregante, anticoagulante sau vasodilatatoare. Principalele mecanisme responsabile de apariția acestui fenomen sunt următoarele:

a. **Embolizarea microcirculației;** ea poate fi întâlnită atât în PCI din IMA cât şi în PCI pe leziuni complexe, instabile, bogate în tromb cum sunt cele din SCA.
b. **Agregarea plachetară, interacțiunea inter-leucocitară şi leucocit-endoteliu şi tromboza "*in situ*"** la nivelul microcirculației sunt frecvente în SCA şi sunt determinate de stază şi de eliberarea de mediatori proagreganți din placa aterosclerotică ulcerată supraiacentă. Interacțiunea leucocitelor PMN prin intermediul

moleculelor de adeziune de tipul selectinelor cu endoteliul capilar duce la fenomenul de "marginație leucocitară", vasoconstricție și încetinirea fluxului.

c. **Leziunea endoteliului capilar** mediată de radicalii liberi ai oxigenului produși la reperfuzie apare mai ales în IMA și contribuie la apariția microtrombozelor și la obstrucția capilară.
d. **Vasospasmul** este mediat adrenergic prin intermediul receptorilor alfa și implică atât vasele epicardice cât și microcirculația. Ocluzia coronară completă poate determina vasoconstricție difuză și care depășește teritoriul vasului obstruat.
e. În IMA **edemul cardiomiocitelor** și **edemul interstițial** contribuie la reducerea fluxului coronar prin compresia extrinsecă a capilarelor.

Fenomenul de "no reflow" duce la necroză miocardică și crește incidența complicațiilor după PCI precum și mortalitatea globală post-procedurală. Pacienții care dezvoltă "no reflow" în timpul PCI au incidență crescută a disfuncției sistolice și pot dezvolta dilatație cavitară progresivă. Același fenomen se corelează cu aritmii ventriculare severe post infarct, instalarea precoce a insuficienței cardiace și a remodelării VS.

Metodele de identificare a fenomenului de "no reflow" sunt foarte diferite și complementare:

1. **Coronarografia** a permis descrierea fenomenului de "no reflow" în prezența reducerii fluxului coronarian. Se consideră că o procedură de revascularizare prin PCI este reușită dacă se încheie cu flux coronarian normal, TIMI 3. Prezența fluxului TIMI 1 sau 2 după PCI semnifică instalarea certă a fenomenului de "no reflow". În ciuda fluxului normal TIMI 3 o parte din pacienți pot avea disfuncție persistentă a microcirculației, astfel încât fluxul TIMI se completează cu aprecierea opacizării capilarelor intramiocardice ("myocardial blush grade"). Clasificarea TIMI cu variantele sale prezintă limite care necesită completarea cu alte metode.
2. **Ecocardiografia de contrast** presupune injectarea unor substante de contrast intravenos sau intracoronarian, care pătrund până la nivelul microcirculației. Prezența contrastului la acest nivel dă "opacizarea" ecografică uniformă a miocardului ventricular. Lipsa perfuziei miocardice în segmentele corespunzătoare zonelor de "no reflow" se asociază cu lipsa "opacizării" miocardului. Pentru a avea utilitate diagnostică pentru fenomenul de "no reflow" ecocardiografia de contrast trebuie corelată cu coronarografia care trebuie să demonstreze patența arterei epicardice. Este metoda de referință pentru diagnosticul neinvaziv al lipsei reperfuziei la nivelul microcirculației.
3. **Doppler-ul intracoronar** arată tipic reducerea sau abolirea fluxului sistolic anterograd, urmată de flux diastolic anterograd cu decelerare rapidă, ceea ce semnifică reducerea marcată a fluxului coronarian global și a cantității totale a sângelui din patul coronar datorită obstrucției microvasculare severe. Un raport între fluxul bazal și cel după administrarea de adenozină de peste 1.6 semnifică reperfuzia completă la nivelul microcirculației, în timp ce un raport mai mic de 1.6 este asociat cu prezența fenomenului de "no-reflow".
4. **Determinarea curbelor de presiune intracoronară** cu ghiduri metalice speciale de 0.014" poate fi utilă pentru diagnosticul "no reflow". Ca și în cazul examenului Doppler injectarea de adenozină intracoronar trebuie să ducă la creșterea marcată a fluxului coronarian cu lipsa gradientului translezional. Menținerea unor valori presionale apropiate de cele de bază după injectarea de adenozină, cu reducerea marcată a rezervei de flux semnifică leziuni severe la nivelul microcirculației, aspect caracteristic "no reflow".
5. **Rezonanța magnetică nucleară și tomografia cu emisie de pozitroni** pot cuantifica exact fluxul coronarian și mai ales viabilitatea miocardică, astfel încât ele sunt utile în special pentru investigarea miocardului hibernant după reperfuzie. Utilitatea practică este limitată de costul excesiv și adresabilitatea redusă.
6. **Scintigramele de perfuzie miocardică cu SPECT** pot evidenția lipsa de perfuzie miocardică cu vas mare subepicardic patent. Deoarece tehnica presupune pierderea de timp util până la administrarea tratamentului de reperfuzie pentru realizarea primei expuneri scintigrafice, ea este în prezent abandonată pentru aprecierea fenomenului de "no reflow".

Injuria de reperfuzie miocardică

Reperfuzia miocardica rapida, atât de necesară reducerii dimensiunii zonei de infarct, poate reprezentă ea însăși o nouă agresiune asupra miocardului. Se produce astfel o limitare a efectelor pozitive ale reperfuziei, provocată chiar de reluarea fluxului la nivelul arterei responsabile de infarct. ***Injuria de reperfuzie***, a fost asociată cu evoluția

nefavorabilă a pacienților considerați reperfuzați, atat pe criterii noninvazive cât și angiografice (coronară deschisă cu flux TIMI 3). Injuria de reperfuzie poate fi minimă, îmbrăcand forme subclinice, sau poate genera procese fiziopatologice complexe, cu forme clinice severe de tipul fenomenelor de insuficiență cardiacă acută sau al aritmiior ventriculare maligne, ce definesc entitatea gnosologică a ***sindromului malign de reperfuzie***.

Datorită variabilității mari de manifestare a injuriei miocardice este dificil de apreciat incidența sa reală la pacienții cu infarct revascularizați. La acestă oră nu există încă date in literatura de specialitate care să facă referire la incidența injuriei de reperfuzie sau a injuriei maligne de reperfuzie la pacienții revascularizați. Date recente din literartură afirmă că până la 40% din pacienții cu infarct cu supradenivelare de ST reperfuzați pot prezenta semne de no-reflow.

Tratamentul injuriei de reperfuzie a fost studiat intens in ultimi ani, cu rezultate încurajatoare în cercetarea experimentala a dezamagit însă în clinică. Cardioprotecția terapeutică oferă o eficacitate limitată, nu de puține ori controversată; o problemă majoră o reprezintă necesitatea aplicării măsurilor terapeutice înainte de producerea ischemiei/injuriei de reperfuzie.

Precondiționarea – producerea unor ocluzii coronariene intermitente de scurtă durată (insuficiente pentru a produce necroza miocardică), realizată inaintea unei ocluzii coronariene prelungite, se însoțește de reducerea cu până la 50% a dimensiunilor finale ale zonei de infarct și reprezintă cea mai importantă capacitate de adaptare a miocardului la agresiunea ischemică. Post-condiționarea – epioade repetate de ischemie după deschiderea vasului începe să fie studiată ca măsură de cardioprotecție posibilă în laboratorul de angiografie.

Măsurile specifice de cardioprotecție urmăresc prezervarea viabilității miocardice în timpul reperfuziei prin limitarea apariției leziunii de reperfuzie și respectiv a extensiei zonei de infarct. Mijloacele de cardioprotecție sunt farmacologice și intervenționale.

Agenți farmacologici sunt cu acțiune directă pe cardiomiocit, reprezentați de antioxidante, blocantele canalelor de calciu, inhibitorii pompei Na/K, diversi agenti modulatori metabolici și adrenergici. De asemenea, trebuie menționați agenții farmacologici ce stimulează cardioprotectia endogenă – adenozina, bradikinina, agoniștii selectivi ai receptorilor opioizi si deschizatoarele canalelor de $K_{ATP\ dependente}$ și agenți farmacologici ce acționează prin îmbunătățirea microcirculatiei si reducerea inflamatiei (vasodilatatoarele, inhibitorii leucocitari si a complementului seric).

Suportul teoretic al **terapiei antioxidante** este bine sustinut datorita rolului radicalilor liberi de oxigen în apariția leziunii de reperfuzie. Administrarea superoxid dismutazei, glutationului, bucilaminei și a N-acetilcisteinei, principalii antioxidanți la nivelul cardiomicitului, a avut drept rezultat reducerea leziunii de reperfuzie la modelele animale. Rezultate încurajatoare au fost raportate de studiul ISLAND (Infarct Size Limitation: Acute N-acetylcysteine Defense Trial) - un studiu pilot vizand efectele administrării N-acetilcisteinei la pacienții cu IMA anterior, ce a evidențiat beneficiile terapiei antioxidante în reducerea dimensiunilor zonelor de necroza și o ameliorarea funcției sistolice a VS.

Inhibitorii schimbătorului Na/H nu și-au dovedit eficiența clinică la pacienții cu IMA, doar studiul GUARDIAN (The Guard During Ischemia Against Necrosis Trial) a evidențiat beneficiul **cariporidului în doză mare** la pacienții supuși by-pass-ului aorto-coronarian, în scăderea mortalității de orice cauză și a reinfarctizării, la 36 de zile.

În studii clinice experimentale, deschizătorii canalelor de $K_{ATP\ dependente}$, de tipul nicorandilului și diazoxidului, au dovedit a avea efecte cardioprotectoare similare precondiționării ischemice. La pacienții cu infarct tratați cu PTCA primar și care au primit nicorandil, s-a demonstrat o reducere semnificativă a mortalității cardiovasculare și a episoadelor de decompensare cardiaca pe durată lungă de urmărire.

Administrarea blocanților receptorilor adrenergici în momentul reperfuziei oferă rezultate promițătoare: bisoprolol si metoprolol au demonstrat a avea un efect de reducere semnificativă a dimensiunii zonei de infarct, iar carvedilolul, prin mecanisme suplimentare pleiotrope (de tipul -chelator al radicalilor liberi) are beneficii suplimentare.

Studiul AMISTAD I (Acute Myocardial Infarction Study of adenosine) a fost primul studiu clinic ce a evidențiat reducerea semnificativă a dimesiunii zonei de infarct la grupul tratat cu adenozina. Din păcate următoarele studii pe un număr mai mare de pacienți nu au confirmat rezultatele favorabile inițiale.

Trebuie reamintit ca statinele, prin efectele lor pleiotrope a u demonstrat în numeroase studii experimentale ca amelioreaza injuria de reperfuzie.

La pacienții tratați prin **angioplastie primară** este posibilă folosirea dispozitivelor intervenționale de cardioprotecție precum și admnistrarea intracoronariană a medicației active.

Dispozitive de trombectomie presupun îndepartarea mecanică a trombusului intracoronarian prin metode de aspirație sau distrugere mecanică, combinată cu aspirație. Cea mai simplă metodă de realizare a trombectomiei o reprezintă aspirația pe cateter, dar studiile în infarctul acut la care s-a efectuat tromboaspiratia nu au prezentat rezultate favorabile.

Prin utilizarea dispozitivelor de protecție antiembolica (balon ocluziv plasat distal combinat cu sistem de aspiratie, balon ocluziv plasat proximal cuplat cu sistem de aspiratie, filtru plasat distal) ar trebuie teoretic limitata apariția fenomenelor de slow-flow si no-reflow. Timpul necesar instalarii unui dispozitiv de protectie antiembolica crește însă durata de restabilire a reperfuziei. Toate aceste dispozitive prezinta dezavantajul complexitatii procedurii de plasare, a duratei manevrelor, a complicatiilor potentiale si al costului ridicat.

Administrarea intracoronariana de vasodilatatoare (adenozina, verapamil, papaverina, nitroprusiat) in timpul interventioanal imbunatateste calitatea fluxului la nivelul arterei epicardice si perfuzia miocardica; insa beneficiul final de reducere a dimensinii necrozei nu a fost evidențiat studiile mari, randomizate. Folosirea medicatiei antiagregante agresive din clasa inhibitoriilor de glicoproteina IIb/IIIa preferabil înaintea procedurii rămâne cea mai importanta metoda de prevenire a fenomenului de no-reflow.

IV.6.4. TRATAMENTUL ADJUVANT

IV.6.4.1 ANTICOAGULANTELE LA PACIENȚII CU IMA CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

Anticoagulantele (🖹 Tabelul 15) trebuie administrate fie ca adjuvante ale terapiei de reperfuzie coronariană (farmacologică sau intervențională) fie la pacienții fără tratament de reperfuzie coronariană. Actualmente se folosesc atât heparina nefractionata cat si heparinele cu greutate moleculară mică sau fondaparinux (vezi și cap. III.6.3)

Heparina nefracționată (HN)

Utilizarea HN ca adjuvant al fibrinolitizei trebuie judecată în funcție de agentul fibrinolitic utilizat. Astfel, potențarea fibrinoliticelor nespecifice (streptokinază, APSAC, urokinază) în desobstrucția coronariană este controversată. Astfel, deși în două trialuri s-a constatat o viteza mai mare de reducere a supradenivelării segmentului ST la pacienții tratați cu streptokinază plus HN, comparativ cu pacienții la care HN a fost administrată mai târziu, evoluția acestor pacienți nu a fost mai bună decât a celor la care nu s-a folosit heparina. Subgrupul de pacienți cu risc crescut de accidente embolice (infarct anterior întins, trombi în ventriculul stâng, fibrilație atrială cronică, accidente embolice în antecedente, insuficiență venoasă cronică de membre pelvine) ar putea avea, totuși, un beneficiu de pe urma combinației trombolitice nespecifice-HN.

Fibrinoliticele specifice (alteplaza, reteplaza, tenecteplaza) influențează puțin sau deloc coagularea sistemică. În plus, timpul lor de înjumătățire este scurt sau relativ scurt fapt care, în contextul stării de hipercoagulabilitate care se înregistrează la pacienții cu infarct impune administrarea de anticoagulante la acești pacienți pentru evitarea reocluziei coronariene. În substudiul angiografic GUSTO-1 rata de desobstrucție coronariană la 5-7 zile a fost de 88% la pacienții tratați cu trombolitice - streptokinază sau tPA - în combinație cu HN intravenos, semnificativ mai mare decât cea de 72% obținută în subgrupul care a primit HN subcutanat. O rată mai mare de desobstrucție coronariană la pacienții tratați cu tPA în combinație cu HN intravenos a fost raportată. Aceasta combinație a condus și spre o reducere cu 18% a mortalității precoce. O analiză a acestor studii a evidențiat însă o incidență mai mare a accidentelor hemoragice, a accidentelor vasculare cerebral și a reinfarctizării.

Heparina nefracționată nu pare a aduce beneficii importante la pacienții fără terapie fibrinolitică, în condițiile aplicării unei scheme de tratament care include aspirina, beta-blocantele, nitrați și inhibitorii enzimei de conversie. Beneficiul HN este mai mare în absența aspirinei.

Dezavantajul major al HN constă în faptul că ea trebuie administrată în perfuzie endovenoasă continuă într-o doză care trebuie trebuie ajustată astfel încât valoarea APTT să se situeze între 50-75 secunde. Între aceste limite mortalitatea, incidența accidentelor vasculare cerebrale, a hemoragiilor și a reinfarctizării pare a fi cea mai redusă.

Heparinele cu greutate moleculară mică (HGMm) au fost folosite mai recent în terapia STEMI la pacienții cu terapie fibrinolitică. Avantajul esențial al HGMm asupra heparinei nefracționate constă în ușurința administrării

fără a fi nevoie de un control riguros al timpilor de coagulare. Dintre heparinele cu greutate moleculară mică în tratamentul infarctului de miocard s-a impus enoxaparina.

Tabelul 15 **Anticoagulante folosite in IMA și regim de administrare**

Anticoagulante	Regim de administrare
Enoxaparina	Se administrează la pacienți cu clearance la creatinină ≤ 2,5 mg/mL la bărbați sau ≤ 2 mL la femei) astfel: Pacienți sub 75 ani: 30 mg. în bolus; după 15 min. se începe administrarea s.c. a câte 1 mg./kgcorp la fiecare 12 ore pe o perioadă de maxim 8 zile. Primele 2 doze NU trebuie să depășească 100 mg. Pacienți peste 75 ani: nu se administrează bolus; 0,75 mg./kgcorp la fie-care 12 ore pe o pe-rioadă de maxim 8 zile. Primele două doze NU trebuie să depășească 75 mg. Dacă clearance la creatinină este ≤ 30 mL-min administrarea s.c. de enoxaparină se face la 24 ore, indiferent de vârsta pacientului.
Heparina	Bolus i.v. 60 U/kgcorp (maxim 4000 U) urmat de perfuzie i.v. 12 U/kgcorp (maxim 1000 U/oră pe o perioadă de 24 – 48 ore cu menținerea APTT între 50-70 sec.
Fondaparinux	Se administrează la pacienți cu clearance la creatinină ≤ 3 mg-ml Doza: 2,5 mg.]n bolus i.v. urmat de 2,5 mg s.c. – mxim. 8 zile

În raport cu heparina nefracționată, enoxaparina nu a redus semnificativ mortalitatea la 30 de zile la pacienții cu infarct de miocard tratați cu fibrinolitice, dar a redus semnificativ rata de reinfarctizare și a revascularizărilor de urgență.

Fondaparinux. Fondaparinux este o substanță sintetică cu activitate indirectă asupra factorului X activat. Această substanță s-a dovedit (studiul OASIS-6) superioară heparinei nefracționate la pacienții tratați cu fibrinolitice prin reducerea mortalității și a reinfarctizării.

Ușurința de administrare și superioritatea față de heparina nefracționată recomandă enoxaparina și fondaparinux pentru utilizarea lor în faza pre-spital a STEMI. Dozele de administrare ale celor două substanțe sunt prezentate în Tabelul de mai sus.

IV.6.4.2 TRATAMENTUL CU BETABLOCANTE

Tratamentul betablocant este o componenta de baza (în lipsa contraindicațiilor este medicație de primă linie) a strategiei terapeutice la pacientul cu infarctul acut de miocard. Studiile clinice și meta-analizele efectuate la pacienții cu infarct miocardic acut au demonstrat beneficiul terapiei cu beta-blocante prin reducea mortalitatii și reinfarctizării cu 20-25%. Dovezile din toate studiile disponibile la ora actuala sugereaza ca beta blocantele ar trebui să fie utilizate pe termen nelimitat la toți pacientii cu infarct de miocard acut cu supradenivelare de ST (IMAST).

Dacă asupra indicației terapeutice a betablocantului la pacientul cu infarct acut nu mai exista dubiu, exista anumite aspecte care sunt încă în studiu: momentul oportun al administrarii tratamentului si tipul de betablocantului folosit.

Sunt propuse două strategii de utilizare a betablocantului în infarctul acut. Precoce, în primele ore, cu administrare intravenoasă, cu efect imediat, urmată de tratament oral, urmărindu-se reducerea mortalității acute și limitarea întinderii necrozei. Tardiv (după 24 de ore) când pacientul este stabil hemodinamic mizându-se pe efectul cardio protector - prevenția secundară.

Cele mai multe dovezi ale beneficiilor tratamentului cu betablocante le avem din perioada de pre-reperfuzie al infarctului acut. O metaanaliză din 82 de studii randomizate a adus primele dovezi în sprijinul utilizării pe termen lung a beta-blocantelor la pacienții cu infarct, cu o reducere a morbidității și mortalității.

Registrul geman pe infarctul acut de miocard a oferit informații importante asupra administrarii betablocantelor în era perioada post-reperfuzie (MITRA PLUS Study Group). Tratamentul beta-blocant al pacienților cu IMAST a fost asociat cu o scădere semnificativă a mortalității în spital indiferent dacă au fost sau nu reperfuzați. Beneficiul

maxim al terapiei cu beta-blocante a fost la pacienții vârstnici (peste 65 de ani), tahicardici(peste 80 b/min), la femei mai mult ca la bărbați, la cei cu infarcte anterioare intanse și care nu au primit tratament de reperfuzie.

Beneficiul pe termen lung al beta-blocantelor la pacienții cu infact acut este bine definit, însă avantajul administrării precoce intravenoasă de rutină este mai puțin evident. Studiile randomizate cu administrarea intravenosa (i.v.) precoce a tratamentului beta-blocant la pacienții trombolizați au fost neconcludente; rezultatele studiului GUSTO-I nu au fost favorabile administrării atenololui intravenos precoce în infarctul acut, studiul COMMIT CSC 2 utilizarea i.v. a metoprololui la peste 45 852 de pacienți cu nu a determinat cresterea supravietuirii, în comparație cu placebo; în lotul pacienților beta-blocați s-a constatat o scăderea a reinfarctizării și a incidenței manifestărilor de insuficiență cardiacă, dar acest beneficiu a fost contrabalansat de o creștere incidenței pacientilor cu șoc cardiogen. Studiul TIMI IIb a aratat ca beta-blocantele administrate precoce după tratamentul trombolitic sunt asociate cu diminuarea ischemiei miocardice și reinfarctizării pe termen scurt, fără consecinte pe ameliorarea funcției ventriculare sau reducerea mortalității.

Administrea de rutina in primele 24 de ore a tratamentului betablocant la pacienții cu sindroame coronariene acute a fost analizata intr-o recenta metaanliza pe 18 studii ce a cuprins un număr de 72249 de pacienți. Datele obținute nu au reușit să prezinte argumente convingătoare în sprijinul beneficiului utilizării precoce a beta-blocantelor la pacienții cu infarct miocardic acut. La majoritatea pacienților este prudent să se aștepte până la stabilizarea hemodinamica înainte de a începând de un beta-blocantele orale. Beneficiul cel mai mare al terapiei cu betablocante este la pacientii cu infarcte intinse.

Administrarea pe cale intravenoasă a terapiei cu beta-blocante este contraindicată la pacienții cu semne clinice de hipotensiune arterială sau de insuficiență cardiacă congestivă.

Recomandările actuale ale ghidului infarcul miocardic acut cu supradenivelare de ST dau **indicație de clasa I nivel de evidență A** pentru administrarea orala a tratamentului betablocant in acut si de **clasa de indicatie IIb nivel de evidență A** admistrării intavenoase precoce.

Asocierea tratamentului beta-blocant (indiferent care) cu inhibitorii enzimei de conversie prezenta avantaje suplimentare cu o creștere a supraviețuirii la pacienții cu infarct acut asociat cu insuficiența cardiacă ușoară sau moderată.

De remarcat este **carvedilolul** care și-a dovedit eficacitatea prin creșterea supraviețuirii inclusiv la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Rezultatele studiului CARMEN unde carvedilolul singur a avut efect de regresie a remodelarii cardiace (comparativ cu enalaprilul) vin să completeze studiile ce indicau o reducere a volumului cardiac si îmbunătățire a FEVS la asocierea carvedilolului cu IEC. În studiul Capricorn (carvedilol vs placebo) pacienții cu infarct și disfuncție sistolică (FE<40%) au avut un beneficiu precoce în cazul tratamentului cu carvedilol - în parte mediat de proprietățile specifice ale moleculei (antioxidante si antiproliferative).

La pacienții cu infarct cu supradenivelare de ST tratați prin angioplastie primară tratamentul precoce cu metoprolol a prezentat beneficii similare celui cu carvedilol în ceea ce privește reducerea injuriei de reperfuzie și îmbunătățirea FEVS.

IV.6.4.3. TRATAMENTUL CU INHIBITORII ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI /BLOCANȚI DE RECEPTORI DE ANGIOTENSINĂ

Remodelarea cardiaca post infarct debuteaza precoce, inca din primele ore, avand ulterior o evolutie lent progresiva. Procesul de remodelare este cauza cea mai frecventa a insuficienței cardiace la pacientul cu infarct, fiind influentat de dimensiunea necrozei, de persitenta ischemiei miocardice, de mentinerea activarii neurohormonale, de genotip, dar si de promptitudinea tratamentului. Importanta remodelarii cardiace si a dilatarii ventriculare postinfarct deriva din relația directă cu evelimentele cardiovasculare (studiul SAVE – captopril vs placebo pe remodelarea cardiacă la pacienții cu infarct și FEVS <40%, fără fenomene de insuficienta cardiaca) si implicit determina prognosticul pacientului pe termen lung.

Administrarea precoce a inhibitoriilor enzimei de conversie a angiotensinei(IEC) încă în faza acută a infarctului de miocard face parte din strategia terapeutica a carui scop este oprirea și reversia remodelării ventriculare postinfarct. Studiile GISSI-3 (lisinopril), ISIS-4 si CHINESE (captopril) au arătat ca IEC administrați din prima zi a infarctului reduc în mod semnificativ mortalitatea la 4-6 săptămâni. Astfel IEC sunt indicați în tratamentul **precoce** la pacienții cu infact acut care au o fracție de ejecție a ventriculului stang (FEVS) <40%, sau care prezenta manifestări

clinice de insuficienţă cardiacă. Studiile AIRE (ramipril) şi TRACE (trandolapril) au demonstrat efectul de clasă a IEC la pacienţii cu infarct acut complicat cu insuficienţă cardiacă prin reducerea semnificativă a mortalităţii (în medie cu 20%), reinfarctizării şi necesarului de revascularizare miocardica.

O metaanliză recentă, ce a cuprins şi 16 studii randomizate, vine să sublinieze beneficiul adminstrării precoce a IEC în infarctul acut inclusiv cu reducerea mortalităţii pe termen scurt – la 10 zile.

Ghidul Societăţii Europene de cardiologie în infarctul acut dă recomandare de **tip IIa clasa de evidenţă A** pentru administrarea de IEC in primele 24 de ore, in lipsa contraindicatiilor si respectiv de **clasa Ia nivel de referinţă A** la pacienti cu risc crescut.

Studiul ISIS-4 a indicat faptul că tratamentul cu IEC încă din primele momente în infarctul acut este sigur şi bine tolerat, fapt confirmat şi de studiul SMILE-2 ce a demonstrat că atat zofenoprilul şi lisinoprilul au asociat o rată scăzută a apariţiei hipotensiuni arteriale la pacienţi cu infarct trombolizaţi.

Opiniile specialiştilor diferă relativ la administrarea de rutină a IEC la toţi pacienţii cu infarct sau doar la cei cu risc crescut.

Indicaţia de administrării IEC la toţi pacienţii cu IMA ST de la admitere, în lipsa contraindicatiilor este larg răspândită. Împotriva unei astfel de recomandări generale pledează creşterea incidenţei cazurilor de hipotensiune arterială şi insuficienţă renală acută, la pacienţii cu infarct care primesc IEC în faza acută. De asemenea, se consideră că beneficiul administrării de IEC este mic la pacienţii cu risc cardiovascular relativ scăzut, cum este cazul infarctelor inferioare.

În favoarea administrării de rutină a IEC sunt observaţiile studiilor analizate pe subloturi; astfel, pacienţii cu infarct acut, fără disfuncţie sistolică de ventricul stâng, trataţi cu IEC au prezentat rezultate benefice, inclusiv cu reducerea incidenţei mortalităţii şi accidentului vascular cerebral. S-au constat de asemenea beneficii suplimentare pe reducerea mortalităţii subite pot-infarct şi încetinirea progresiei insuficienţei renale la pacienţii diabetici insulino-necesitanţi.

Rezultatele studiilor pledează pentru rolul IEC în ameliorea disfuncţiei endoteliale, astfel utilizarea de rutina lor (ca şi profilaxie primară) ar trebui să fie considerată la toţi pacienţii cu determinări severe ale aterosclerozei.

Beneficiile maxime ale tratamentului cu IEC post-infarct sunt la pacienţii cu risc înalt – vârstnicii, diabeticii, cu infarcte anterioare intinse, cu disfuncţie sistolică prezentă (simptomatică sau nu).

Tratamentul cu inhibitori de enzima de conversie, iniţiat precoce şi de lungă durată face parte din schema terapeutică la pacienţii infarct acut de miocard, în lipsa contraindicaţiilor. Actualele recomandări ale ghidurilor nu consideră a fi obligatorie administrarea IEC post-infarct la toţi pacienţii care sunt normotensivi, fără insuficienţă cardiacă şi cu o fracţie de ejecţie normală.

Efectul IEC pe reducerea mortalitatii post-infarct este aditiv la cel obţinut prin administrarea de beta-blocante şi aspirina Pacienţii care nu tolerează IEC ar trebui să beneficieze de tratament cu blocanţi de receptori de angiotensina.

Tratamentul cu blocanţii receptorilor de angiotensina (BRA)

O serie de studii au evaluat beneficiile administrării blocantilor receptorilor de angiotensina (BRA) în infarctul acut cu supradenivelare de ST ca alternative la inhibitorii enzimei de conversie (IEC). De asemenea, s-a menţionat posibilitatea ca asocierea celor doua molecule să aibă un efect superior tratamentului cu fiecare substanţă separat. Administrarea BRA reprezintă alternativa la tratamentul cu IEC, în cazul pacienţilor cu infarct şi semne clinice de insuficienţă cardiacă şi/sau cu FEVS <40%.

Ghidurile de tratament în infractul acut recomandă (clasa de indicaţie IIa, clasa de evidenţă C) folosirea pe termen lung a BRA la toţi pacienţii cu infarct de miocard cu supradenivelare de ST ce nu tolerează administrarea de IEC. La pacienţii cu infarct ce nu tolezează IEC şi care prezintă manifestări de insuficienţă cardiacă sau o FEVS <40% indicaţia administrării BRA este de clasa I, nivel de evidenţă B.

IV.6.4.4.TRATAMENTUL CU ANTAGONOŞTII DE ALDOSTERON

Aldosteronul are rol important în formarea colagenului şi în procesul de fibroză cardiacă, fiind astfel implicat direct în remodelarea cardiacă, independent de angiotensina II. De asemenea, este cunoscut faptul că prezenţa aldosteronului este crecută post infarct şi în caz de insuficienţă cardiacă.

Reprezentanții antagoniștilor receptorilor de aldosteron – spironolactona și eplerenona și-au dovedit rolul de reducere a fibrozei și a remodelării cardiace la pacienții hipertensivi și cu insuficiență cardiacă.

Administrare precoce a eplerenonei (3-7 zile), post infarct are rezultate favorabile la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă sau/și manifestări de insuficiență cardiacă. Acest beneficiu nu a fost observat atunci când a fost inițiată eplerenone mai târziu (peste 7 zile).

Ghidurile actuale recomandă (**clasa de indicație I B**) folosirea antagoniștilor de aldosteron post infarct în cazulul în care fracția de ejecție a ventriculului stâng este mai mică de 40%, în prezența manifestăriilor de insuficiență cardiacă sau a diabetului zaharat, cu condiția în care creatinina este sub 2,5 mg/dl la bărbați și sub 2,0 mg/dl la femei și dacă potasiu este mai mic de 5 mmol/l.

IV.6.4.5. TRATAMENTUL CU STATINE

Utilizarea inhibitorilor 2-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductazei – **statinelor** în sindroamele coronariene acute este justificată de acțiunea acestora de scădere a sintezei hepatice de colesterol/LDL-colesterol și implicit determină reducerea cantității de LDL circulant. Efectul favorabil al administrării statinelor în prevenția primară sau secundară a fost considerat inițial exclusiv rezultatul acțiunii hipolipemiate, fiind cunoscut rolul major al LDL-colesterolului în procesul de aterogeneză.

Deși teoretic mecanismele de stabilizare a plăcii ar necesita administrarea timp îndelungat, studiile clinice au evidențiat beneficii imediate ale terapiei cu statine. Astfel, studiile GUSTO IIb și PERSUIT au indicat scăderea mortalității la 30 de zile la pacienții care au primit tratament cu statine, această tendință se menține și chiar crește la 6 luni.

Aceste rezultate sugerează prezența de efecte non-lipidice ale administrării statinelor, cunoscute sub numele de **efecte pleiotrope**. Ameliorarea disfuncției endoteliale, rolul antiagregant si antitrombotic, reducerea inflamației și acțiunea imunomodulatorie sunt efecte complexe cu instalare rapidă (în primele zile) justificând administrarea statinelor în faza acută a infarctului de miocard.

Scăderea producției de anioni superoxizi, dar mai ales creșterea disponibilității de oxid nitric la nivelul endoteliului sunt principalele mecanisme implicate în restabilirea funcției endoteliale. Totodată, ameliorarea disfuncției endoteliale potențează efectul antiagregant al statinelor mediat direct prin scăderea LDL-colesterolului.

Acțiunea antiinflamatorie a statinelor se manifestă în primele ore ale tratamentului prin reducerea sintezei de citokine proinflamatorii (prin inhibarea activării factorului nuclear de transcripție – NF-KB), reducerea proliferării macrofagelor, cu diminuarea sintezei de metaloproteinaze și inhibarea acțiunii factorului tisular. Suplimentar statinele determină reducerea inflamației prin supresia proliferării limfocitelor, în special la nivelul subpopulației de celule Th1/Th2.

Studiile au arătat că efectul antiinflamator al statinelor monitorizat prin scăderea nivelului de proteină C reactivă (PCR) este un efect de clasa, dependent de doza administrată și independent de scăderea valorilor colesterolului. Beneficiile tratamentului cu statină au fost mai mari la pacienții cu inflamație serică prezentă.

Studiul PROVE IT-TIMI 22 a arătat reducerea incidenței procedurilor de revascularizație la pacienții ce au primit doze crescute de statină a fost independentă de scăderea nivelului LDL-colesterolului și de proteina C reactivă comparativ cu lotul de pacienți ce a primit doze medii - poate fi privită cel puțin în parte drept un efect pleiotrop al terapiei cu statine la doza mare.

În același timp menținerea la niveluri scăzute a LDL-colesterolului rămâne o componentă esențială pentru prevenirea extinderii bolii aterosclerotice și, consecutiv, de evenimente cardiovasculare nefavorabile.

Mai multe studii au demonstrat în mod neechivoc avantajele utilizării pe termen lung a terapiei cu statine în prevenirea unor noi evenimente ischemice și a mortalității la pacienții cu boală coronariană documentată. Astfel statinele au redus riscul de deces și recurența evenimentelor cardiace la pacienții cu sindrom coronarian acute. O metanaliză ce a cuprins un număr de 27548 de pacienți cu sindroame coronariene acute a arătat reducere evenimentelor cardiovasculare la cei ce au primit doze mare de statine comparativ cu doza standard. O altă meta-analiză recentă, pe șapte studii randomizate (cu un total de 29395 de pacienți cu boală coronariană documentată), a comparat diferitele regimuri de administrare a statinelor. Astfel, dozele mari de statina scad suplimentar nivelul LDL-colesterolului și reduc riscul de de infarct miocardic și accident vascular cerebral. Cu toate că nu a existat nici

un efect asupra mortalității în rândul pacienților cu boală cronică a arterelor coronare, mortalitatea totală a fost mai mică la pacienții cu coronarian acut sindroame tratați cu doze mari de statină. Aproximativ jumătate dintre pacienții tratați cu statine în doze mari nu au atins un nivelul țintăă propus de LDL colesterol de 80 mg/dl.

Practic două studii clinice MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering cu 3086 de pacienți) și PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - 4162 pacienți) au dat răspunsurile majore la întrebările legate de tratamentul cu statine în infarctul acut și au stabilit nivelul de indicație al ghidurilor. Astfel studiul MIRACL a arătat beneficiile pe termen scurt ale tratamentului cu statine, la 16 săptămâni reducerea evelimentelor ischemice, indiferent de valoarea LDL-colesterolului. Studiul PROVE-IT a evidențiat beneficiul pe termen lung (2 ani) al tratamentului cu scăderea semnificativă a mortalității, reinfarctizării și a reinternăriilor, ambele studii folosind o strategie agresivă cu doze mari de statină administrată precoce. **Astfel terapia cu statine în infarctul acut trebuie începută cât mai devreme, cu doze mari, indiferent de valoarea colesterolui.**

Date recente oferite de un studiu ce a folosit ecografia intrvasculară a arătat regresia rapidă a aterosclerozei coronariene în termen de 2 luni de la debutul terapiei cu statine la pacienții cu sindroame coronariene acute. Acest efect a fost asociat în parte cu scădererea LDL-colesterolului și a markerilor inflamatorii.

Rezultatele studiilor randomizate și a meta-analizelor recomandă inițierea tratamentului cu doze mari de statină la pacienții cu sindroame coronariene acute, multe din efectele pleiotrope fiind dependente de doză. Sunt de făcut însă unele precizări asupra valorii inițiale a colesterolului. Este recomandată inițierea tratamentului dacă colesterolul total este peste 130mg/dL și/sau LDL-C peste 100mg/dL, iar dacă nu sunt cunoscute se poate opta pentru folosirea de doze medii de statină.

De asemenea, administrarea de doze mari se statină pot detremina apariția efectelor secundare (hepatice sau/și musculare) și determină o complianță scăzută pe termen lung a pacientului la medicația administrată.

Inițierea tratamnetului la pacienții ce au suferit un infarct de miocard și ținte terapeutice ale profilului lipidic recomandate de Societatea Europeană de Cardiologie sunt: tratament cu statine la toți pacienții, în absența unor contraindicații, indiferent de nivelul de colesterol, inițiat cât mai curând posibil pentru a atinge un nivel al LDL colesterol de 100 mg/dl (2,5 mmol/l) – **clasa de indicație I A**. Reducerea în continuare a LDL colesterolului la pacienții cu risc crescut cardiovascular pentru a realizea valori de 80 mg/dl (2,0 mmol/l) - **clasa de indicație IIa A**. Schimbare stilului de viață în cazul în care TG >150 mg/dl (1,7 mmol/l) și/sau de HDL colesterol <40 mg/dl (1,0 mmol/l) - **recomandari I B**. Fibrați și omega-3 suplimente ar trebui să fie luate în considerare la pacienții care nu tolerează statine, mai ales dacă TG >150 mg/dl (1,7 mmol/l) și/sau de HDL colesterol <40 mg/dl (1,0 mmol/l) - **clasa de indicație IIa B**.

Avantajele combinațiilor terapeutice hipolipemiante față de monoterapia în doză mare cu statine precum și pacienții care nu tolerează sau întrerup statinele din cauza reacțiilor adverse reprezintă noi provocări terapeutice.

Fibrații, niacina, ezetimibe, acizi omega-3 și statinele actioneaza prin diferite mecanisme, un tratament combinat ar putea fi mai util în realizarea unui control mai eficient al formulei lipidice.

Bezafibrate a demonstrat în mod clar efecte pleiotrope benefice legate de metabolismul glucidic și de protecție a celulelor beta pancreatice. Astfel, pacienții cu sindroame metabolice, insulino-rezistente, cum ar fi diabetul zaharat ar putea beneficia de tratamentul cu fibrați (studiile BIP, HHS, VAHIT și FIELD).

Ezetimibe este o moleculă care reduce absorbția colesterolului din intestin și scade LDL colesterolul. Ezetimibe ar trebui să fie folosit în asociere cu statina de la începutul tratamentului, sau inclus în schema terapeutică la pacienții care nu ating nivelul țintă al LDL- colesterolului în monoterapia cu statine.

IV.6.5. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Chirurgia de urgență se impune la bonavii cu IMA, în șoc cardiogenic ce perezintă complicații mecanice ale IMA (nivel de evidență A) de tipul:

- ruptură de perete liber
- hemopericard
- insuficiență mitrală acută ischemică
- ruptură de sept interventricular

În absența complicațiilor mecanice ale IMA, revascularizarea miocardică este indicată în (nivel de evidență A ACC/AHA):

» eşecul acut al angioplastiei coranariene
» un sindrom de extensie al IMA cu dureri subintrante în ciuda terapieie medicale maximale şi care nu pot fi angioplastiați
» pacienți sub 75 de ani cu IMA şi şoc cardiogen în absența complicațiilor mecanice
» aritmii ventriculare maligne la pacienții cu IMA şi stenoza criotică de left main sau trivasculari severi

În acest context intervenția chirurgicală se efectuează totdeauna „on-pump"

Clasic, în astfel de situații revascularizarea chirurgicală de urgență se facea mai ales cu grefoane venoase şi mai puțin cu cele arteriale.

Este de reținut că prognosticul vital pe termen scurt primează asupra progonosticului pe termen lung în ceea ce privește permeabilitatea grefoanelor.

Se cunoaşte faptul că grefoanele mamare interne, cu patență la distanță foarte bună, au un debit maxim după câteva zile de functionare. În urgență pacientul are nevoie de un debit maximal de la început, și de aceea ni se pare că utilizarea grefoanelor venoase este cea mai bună soluție.

Disfuncția acută a CABG este o indicație rezervată echipelor implicate în actul chirurgical si mai puțin celor ce lucrează în unități medicale care nu au chirurgie cardiovasculară. Acesta se mainifesta în general în unitatea de Terapie Intensivă prin semne hemodinamice și/sau electrice de suferinta miocardica: este absolut imperativă în astfel de situatii efectuarea unei coronarografii în urgență. Putem avea de-a face cu o tromboză acută a grefonului datorata sau nu unui viciu de tehnica (twist de exemplu) sau cu un spasm la nivelul grefonului mamar sau radial (în general prevenit eficient de administrarea de blocanți ai canalelor de calciu).

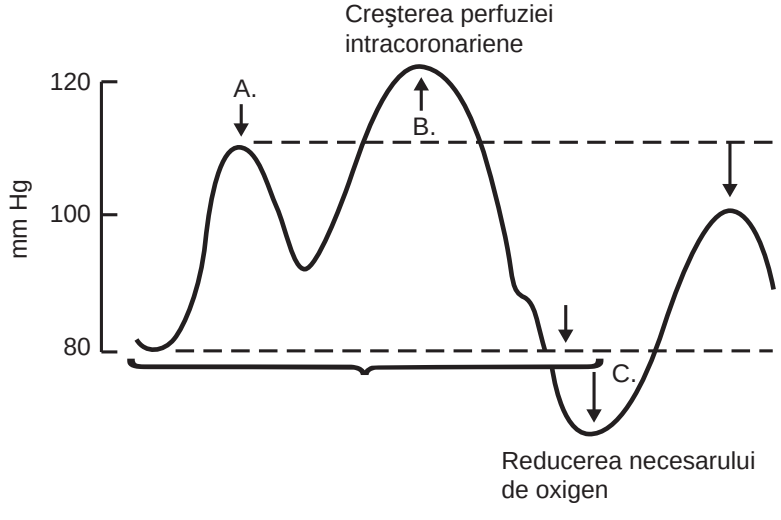
Reintervenția chirurgicală va depinde apoi de:

» importanța teritoriului miocardic afectat
» starea anterioară a coronarelor
» judecarea cazului de către chirugul care a operat pacientul cu sau fără dificultăți tehnice

Locul balonului de contrapulsație intraaortică (BCIA) în IMA complicat cu șoc cardiogenic

Șocul cardiogenic este responsabil de 50 până la 100% din mortalitatea IMA. In aceste cazuri, mai ales dacă sunt prezente și complicații mecanice ale IMA, BCIA se impune de principiu pentru a putea permite realizarea coronarografiei în uma căreia se va realiza strategia de tratament. BCIA își exercită rolul benefic prin două mecanisme principale:

▶ Figura 19 – Principiul de funcționare al balonulnui de contrapulsație aortică



- » reducerea rezistenței la ejecție a VS deoarece deflația acestuia reduce post-sarcina ventriculară şi măreşte volumul de ejectie sistolic, ceea ce va antrena reducerea consecutivă a volumelor şi a tensiunii ventriculare şi deci a consumului miocardic de oxigen.
- » creşterea presiunii telediastolice deasupra valvelor sigmoide în timpul inflației balonului va creşte valorile tensionale cu 20-25 mmHg, va majora perfuzia coronară şi consecutiv va îmbunătăți perfuzia renală şi cerebrală.

De asemenea, sunt autori care susțin că BCIA reduce talia infarctului prin ameliorarea oxigenării miocardice şi stabilizează statusul hemodinamic al pacientului în şoc cardiogenic, mai ales în ceea ce priveşte menținerea unor nivele corecte ale diurezei

În concluzie, chirurgia în urgență în IMA este rezervată situațiilor extreme, în special complicațiilor mecanice ale infarctului acut de miocard. În rest, revascularizarea miocardică este preferabil a fi obținută prin tromboliză sau PCI, gestri mult mai puțin invazive şi deci cu complicații mult mai mici.

IV.7. PREVENȚIA SECUNDARĂ ÎN INFARCTUL ACUT DE MIOCARD

Profilaxia secundară în boala cardiacă ischemică reprezintă o parte extrem de importantă a managementului terapeutic, cunoscut fiind faptul că 8-10 % din pacienții cu infarct acut de miocard prezintă un nou episod acut în primele 12 luni post infarct. De altfel, studiile şi registrele ce cuprind pacienți cu boală cardiacă ischemică au demonstrat că acești pacienți prezintă un risc crescut de evenimente cardiovasculare, ce includ infarctul acut de miocard, accidentul vascular cerebral şi decesul de cauză cardiovasculară.

Identificarea factorilor de risc cardiovasculari reprezintă o etapă importantă în evaluarea pacientului cardiac, ea stând la baza implementării profilaxiei secundare ulterioare. După cum au fost descrişi în capitolul rezervat aterogenezei, factorii de risc cardiovasculari se pot clasifica în două categorii: factori de risc ereditari şi factori de risc dobândiți. Cunoaşterea primei categorii completează profilul de risc cardiovascular al pacientului în timp ce a doua categorie are implicații terapeutice directe, ea permițând prin măsuri terapeutice prompte modificarea (în sensul scăderii) profilului de risc.

La pacienții cu boala cardiacă ischemică este necesară o monitorizare atentă a valorilor tensionale, a profilului lipidic (Colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colestrol, trigliceride), a greutății corporale, a complianței la sevrajul fumatului, a nivelului de activitate fizică şi a dietei. ADA (American Diabets Association) recomandă monitorizarea diabetului prin determinarea glucozei a jeun.

Modificarea factorilor de risc cardiovasculari la acești bolnavi prin modificarea stilului de viață şi tratament medicamentos determină o scadere a morbi-mortalității de cauză cardiovasculară.

Trebuie menționat că există o categorie separată de pacienți, care nu prezintă boala cardiacă ischemică manifestă, dar care au un risc cardiovascular comparabil cu cei ce prezinta BCI. Acesti pacienți trebuie tratați la fel de agresiv ca şi cei cu boala cardiaca ischemica cunoscută. Această categorie specială de pacienți a fost identificată în 2002 de către „The Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults" (Adult Treatment Panel III, or ATP III):

- » Pacienții cu boală aterosclerotică non-coronariană (boală carotidiană, boală arterială periferică, anevrism aortic abdominal), aceşti pacienți având un risc coronarian de peste 20% la 10 ani.
- » Pacienții cu factori de risc cardiovasculari multipli, fără antecedente de boala coronariană
- » Pacienții cu diabet zaharat

Boala cardiacă ischemică reprezintă o patologie cronică şi pacientul care a suferit un infarct miocardic este la risc înalt pentru noi accidente cardiovasculare şi deces prematur. O serie de măsuri bazate pe dovezi pot ameliora prognosticul său. Deşi urmărirea pacientului cu BCI va fi făcută în principal în ambulator, majoritatea măsurilor ce vizează profilaxia secundară şi modificarea profilului de risc cardiovascular trebuie inițiate încă din perioada spitalizării inițiale, demonstrat fiind faptul ca aceasta creşte şansa ca măsurile de profilaxie să fie respectate pe termen lung.

Profilaxia secundară post-infarct miocardic presupune:

1. Modificarea stilului de viață
   a. Oprirea fumatului
   b. Dieta, suplimente dietetice, controlul strict al greutății
   c. Activitate fizică
2. Tratament medicamentos cu rol:
   a. în controlul FRCV
   b. anti-ischemic
   c. în insuficiența cardiacă
3. Implantare de dispozitive în grupuri de pacienți cu indicație:
   a. Defibrilator cardiac implantabil profilactic
   b. Terapia de resicronizare cardiacă
4. Vaccinarea împotriva influenza
5. Urmărire periodică pe termen lung – tot restul vieții

IV.7.1. MODIFICAREA STILULUI DE VIAȚĂ

a. **Oprirea fumatului**

Dintre pacienții cu infarct, fumătorii față de non-fumători au un risc de 2 ori mai mare ca infarctul să fie cu supradenivelare de segment ST, sugerând un puternic efect protrombotic al fumatului. Studii observaționale au sugerat că cei care abandonează cu succes fumatul au o mortalitate în următorii ani redusă cu o treime față de cei care continuă să fumeze. La ora actuală, oprirea fumatului este măsura de profilaxie secundară cea mai eficientă de care dispunem. Ca atare, un efort deosebit în realizarea sevrării tabagice se impune. Pacienții nu fumează în faza acută a infarctului și perioada de convalescență este ideală pentru a îi ajuta să renunțe la fumat. Cu toate acestea, ei reîncep frecvent să fumeze odată întorși la domiciliu, motiv pentru care necesită sfat și sprijin continuu pe tot parcursul reabilitării. Orice cadru medical – indiferent de specialitate sau nivel de formare, poate și trebuie să își ajute și încurajeze pacientul să renunțe la fumat. În funcție de gradul de dependență, sevrarea tabagică se poate realiza doar cu sprijin psihoterapeutic sau necesită suplimentar tratament medical (substitutiv – patch-uri de nicotină, gumă de mestecat cu nicotină; antidepresiv – ibupropion; agonist parțial de receptor nicotinic – vareniclina). În funcție de profilul psihologic și de gradul de dependență (evaluabil prin chestionare de tip Fagerstrom), un plan de sevrare se realizează pentru fiecare pacient. Pacienții cu un grad înalt de dependență și cu recăderi frecvente pot fi adresați medicilor specializați în tabacologie.

Indiferent de sprijinul medicamentos propus sau de gradul de dependență, motivația pacientului joacă un rol esențial în succesul sevrajului tabagic. Primul rol al medicului este să clădească și să întărească această motivație.

b. **Dieta, suplimente dietetice, controlul strict al greutății**

Mead, Atkinson & al. au publicat în ianuarie 2006 recomandările dietetice în prevenția secundară cardiovasculară, rezultate din analiza mai multor studii randomizate. Ghidurile actuale de prevenție recomandă:

» consumul unei game variate de alimente;
» ajustarea aportului caloric cu scopul de a evita greutatea excesivă;
» consumul crescut de fructe şi legume, cereale integrale, peşte (în special cel uleios), carne albă, şi produse degresate;
» înlocuirea grăsimilor saturate şi trans cu grăsimi mononesaturate şi polinesaturate, din legume şi surse marine; reducerea grăsimilor la <30% din aportul caloric total, din care mai puțin de o treime ar trebui să fie saturate;
» reducerea aportului de sare dacă tensiunea arterială este crescută.

Trebuie evitate alimentele semi-preparate și preparatele cu un conținut bogat în sare și cu grăsimi de o calitate indoielnică. Nu există dovezi cu privire la folosirea unor suplimente anti-oxidante, a unor diete hipo-glicemice sau a unor terapii de scădere a homocisteinemiei la pacientii post-infarct miocardic. Rolul acizilor grași omega 3 în profilaxia secundară este încă discutat. Trialul GISSI prevenzione - singurul studiu randomizat efectuat la pacienți

post-infarct miocardic, a arătat că 1 g de ulei de peşte suplimentar unei diete mediteraneene reduce semnificativ mortalitatea globală şi cardiovasculară. O meta-analiză însă ce a inclus şi studiul GISSI prevenzione nu a arătat nici un efect asupra mortalităţii sau evenimentelor cardiovasculare.

Obezitatea este o problemă în creştere la pacienţii cu infarct miocardic. O treime din femeile europeene şi un sfert din barbaţii cu sindroame coronariene acute, cu vârstă sub 65 de ani, au un indice de masă corporală – IMC, de peste 30 kg/m^2. La ora actuala, ghidurile ESC definesc un IMC optimal ca fiind sub 25 kg/m^2 şi recomandă scăderea în greutate atunci când IMC este >30 kg/m^2 sau atunci când circumferinţa abdominală este >102/88 cm (bărbaţi/femei). Aceste recomandări se bazează pe intercorelarea strânsă între obezitate şi o serie de alţi FRCV majori. Cu toate acestea, scăderea în greutate în sine nu reduce mortalitatea.

c. **Activitate fizică**

Exerciţiul fizic a fost mult timp folosit în scopuri de reabilitare în urma unui infarct miocardic, şi beneficiul exerciţiului fizic regulat a fost bine stabilit la pacienţii cu boală cardiacă ischemică stabilă. Patru mecanisme sunt considerate importante în reducerea incidenţei evenimentelor cardiace:

» ameliorarea funcţiei endoteliale;
» reducerea progresiei leziunilor coronariene;
» reducerea riscului trombogenic;
» ameliorarea circulaţiei colaterale.

Un efect anti-inflamator al exercitiului fizic a fost demonstrat la pacienţii suferind de boli cardiovasculare şi diabet zaharat de tip II. O serie de citokine – denumite miokine (IL6), eliberate de musculatura scheletică la efort sunt responsabile de acest efect, iar beneficiul este independent de scăderea în greutate şi dependent de tipul de exerciţiu fizic. O meta-analiză largă a arătat că exerciţiul fizic a a dus la o reducere de 26% a mortalităţii cardiace la pacienţii cu boală cardiacă ischemică. Pe lângă efectul benefic asupra mortalităţii, capacitatea de efort, toleranţa cardiorespitatorie la efort şi perceptia unei stări de bine au fost de asemenea ameliorate, cel puţin în timpul perioadei de antrenament, chiar la pacienţii vârstnici. A fost demonstrat şi că fiecare creştere cu un stadiu al capacităţii de efort este asociată cu o reducere a riscului de mortalitate de toate cauzele de 8-14%.

Recomandările actuale prevăd treizeci de minute de exerciţiu fizic de intensitate moderată, aerob, de cel puţin 5 ori pe săptămână.

IV.7.2. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

În cadrul profilaxiei secundare la pacienţii care au avut un infarct de miocard tratamentul medicamentos are acţiuni complexe.

a. **Rol în controlul factorilor de risc cardiovasculari**

» **controlul tensiunii arteriale:** pentru controlul medicamentos al tensiunii arteriale se vor alege acele clase de antihipertenive ce şi-au demonstrat eficacitea în boala coronariană. Se va prefera administrarea de betablocante, IECA şi sartani faţă de inhibitorii calcici de tipul dihidropiridinelor sau antihipertensivele cu acţiune centrală. Obiectivele sunt TA <130/80 mmHg.

» **controlul dislipidemiei:** postinfarct s-a stabilit o valoare ţintă a colesterolului total de 175 mg/dl (4,5 mmol/l), cu un obiectiv secundar de 155 mg/dl (4,0 mmol/l) în măsura în care acest lucru este realizabil, şi de 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pentru LDL cholesterol cu un obiectiv secundar de 80 mg/dl (2,0 mmol/l), dacă se poate. Aceste valori pot fi atinse printr-un control strict al regimului alimentar si administrarea de inhibitori de HMG CoA reductaza (statine). În ceea ce priveşte atingerea unor valori ale profilului lipidic mai scăzute prim administrare de terapii hipolipemiante combinate, dovezile sunt insuficiente în ceea ce priveşte siguranţa tratamentului, necesitând studii noi.

» La pacienţii cu intoleranţă la statine sau cu contraindicaţie pentru administrarea acestei clase de medicamente, pot fi luate în considerare alte terapii hipolipemiante, cel mai frecvent utilizându-se fibratul.

» **controlul diabetului:** o toleranţă alterată la glucoză este un factor de risc pentru apariţia de noi evenimente cardiovasculare, motiv pentru care trebuie cautată activ înainte de externare sau imediat după externare. Dacă se dovedeşte o toleranţă alterată la glucoză, modificarea stilului de viaţă este primul pas şi de obicei suficient pentru început. La pacientii diabetici, obiectivul este un control strict al glicemiilor cu obtinerea unei

HbA1c <6,5%. Acest obiectiv necesită o ajustare drastică a stilului de viață (regim dietetic, scădere ponderală, activitate fizică) de cele mai multe ori asociat unei terapii farmacologice – pentru care se recomandă urmărirea de către un medic diabetolog.

b. **Efect anti-ischemic**

» **Tratamentul antiagregant si anticoagulant:**

Tratamentul antiagregant cu *aspirină* în doze 75-325 mg, la pacienții post-infarct reduce cu 25% riscul reinfarctizarii si al decesului; in dozele mici – beneficiile sunt asemanatoare şi se reduce semnificativ rata de reactii adverse hemoragice; se recomandă tratamentul antiagregant cu aspirină în doze mici tot restul vieții la pacienții post-infarct.

Asocierea *aspirină* + AVK poate fi luată în considerare la pacienți cu risc înalt embolic. Asocierea *clopidogrel* + AVK poate fi o alternativă la pacienții cu risc hemoragic crescut.

Tratamentul cu *clopidogrel* 75 mg/zi trebuie urmărit timp de un an post-infarct – indiferent dacă s-a efectuat revascularizarea sau de tipul de revacularizare. La pacienții revascularizați folosindu-se stent farmacologic activ, indicația de clopidogrel este de minim 1 an post-implant – fara a se putea preciza o durata maximă (unii consideră că pe tot restul vieții).

În caz de intoleranță sau contraindicație la aspirinei poate fi luat în discuție şi anticoagulantul oral

» **Betablocante:** studiile din perioada anterioară terapiilor de reperfuzie au demonstrat ca reduc mortalitatea şi reinfarctizarea cu 20-25% la pacienții post-infarct. Dovezile din studiile disponibile arata ca beta-blocantele trebuie folosite pe termen nedefinit la toți pacienții care au recuperat după un infarct şi care nu prezintă contraindicație – indiferent dacă au beneficiat sau nu de reperfuzie. Beneficiile suplimentare la pacienții cu insuficiență cardiacă şi disfunctie sistolică post-infarct vin să întărească această indicație.

» **IECA:** toți pacienții care au recuperat după un infarct beneficiază din punct de vedere al morbi-mortalității (inclusiv prin scîderea incidenței AVC) în urma tratamentului pe termen lung cu IECA. Cei care au beneficiul maxim sunt:

- pacienții cu insuficiență cardiacă în faza acută, chiar dacă simptomele/semnele nu mai persistă
- pacienții cu disfunctie sistolică severă post-infarct şi FEVS <40% sau cu un scor de cinetică miocardică de >1,2

Tratamentul cu IECA se administrează respectându-se contra-indicațiile (ex: hipo-tensiunea arterială; insuficiența renală).

Tratamentul cu IECA nu este obligatoriu la pacienții cu beneficiul minim de pe urma acestora, respectiv:

- cei cu risc scăzut (ex: infarct inferior limitat necomplicat)
- normotensivi
- fără insuficiență cardiacă sau disfuncție sistolică de VS

» **Sartani:** valsartanul este actualmente singurul blocant de receptor al angiotensinei II care reprezintă o alternativă la IECA pentru pacienții post-infarct care nu tolerează IECA şi au semne clinice de insuficiență cardiacă sau/şi o FEVS <40% (VALIANT)

» **Nitratii retard:** au indicație pur simptomatică la pacienții cu fenomene de ischemie miocardică persistentă; nu au beneficiu în termen de morbi-mortalitate pe termen lung

» **Inhibitorii calcici:** dilitazemul si verapamilul pot fi folosiți la pacienții post-infarct care au intoleranță la beta-blocant. Dihidropiridinele nu au o indicație specifică post-infarct; se pot prescrie pentru alte indicații: HTA, angina.

c. **In insuficienta cardiaca**

» tratamentul **beta-blocant si cu IECA/BRA** este obligatoriu – respectându-se contraindicațiile

» **antagoniștii de aldosteron:** trebuie luați în considerare la pacienții post-infarct cu FEVS <40% şi insuficiență cardiacă sau diabet, atât timp cât creatinina este <2,5 mg/dl la bărbați şi <2,0 mg/dl la femei, iar kaliemia este <5 mEq/l (EPHESUS – eplerenona)

IV.7.3. IMPLANTAREA DE DISPOZITIVE (DEFIBRILATOARE, TERAPIE DE RESINCRONIZARE)

Implantare de dispozitive în grupuri de pacienți cu indicație:

a. **Defibrilator cardiac implantabil (DCI)** profilactic: scade riscul de MSC şi mortalitatea globală; 3 categorii de pacienți care au recuperat după un infarct beneficiază de DCI profilactic:
   - » pacienți cu FEVS <40%, cu TV nesusținute spontane şi TV susținută monomorfă inductibilă de studiul electrofiziologic
   - » pacienți cu FEVS <35% şi cu clasa funcțională NYHA II sau III
   - » pacienți cu FEVS <30% şi cu clasa funcțională NYHA I

   Implantarea se ia în considerare la minim 40 de zile după evenimentul acut şi la minim 3 luni după procedura de revascularizare.

b. **Terapia de resicronizare cardiacă:** poate fi luată în considerare la pacientul post-infarct cu clasa funcțională NYHA III-IV în ciuda unei medicații optimale, în RS cu QRS larg (>120 ms), cu dilatație de VS şi FEVS <35%, la care s-a exclus prezența de stunning miocardic sau de miocard hibernant şi la care speranța de viață depăşeşte un an.

IV.7.4 ALTE MĂSURI DE PREVENȚIE

Imunizarea pentru influenza este indicată la toți pacienții cu boală coronariană şi deci şi la cei care au supraviețuit unui infarct miocardic.

Urmărire periodică pe termen lung – tot restul vieții.

Tratamentul medical pe termen lung după infarctul miocardic acut – conform ghidului ESC 2008

Recomandări	Clasă	Nivel
Antiagregante/anticoagulante		
Aspirină tot restul vieții (75-100 mg zilnic) pentru toți pacienții fără alergie	I	A
Clopidogrel (75 mg zilnic) timp de 12 luni pentru toți pacienții, indiferent de tratamentul fazei acute	IIa	C
Clopidogrel (75 mg zilnic) la toți pacienții cu contraindicație la aspirină	I	B
Anticoagulant oral cu INR între 2 şi 3 la pacienții cu intoleranță la aspirină şi clopidogrel	IIa	B
Anticoagulant oral la valoarea recomandată a INR-ului în funcție de indicația clinică (FA, tromboză de VS, valvă mecanică)	I	A
Anticoagulant oral (cu INR între 2 şi 3) în plus de aspirină în doze mici (75-100 mg) pacienților cu risc înalt de accident tromboembolic	IIa	B
Anticoagulant oral în plus de aspirină şi clopidogrel (implantare recentă de stent pe lângă indicația anticoagulării orale)	IIb	C
Anticoagulant oral în plus de aspirină sau clopidogrel (implantare recentă de stent pe lângă indicația anticoagulării orale si risc hemoragic crescut)	IIb	C
Beta-blocante		
Beta-blocante orale tuturor pacienților care tolerează medicația şi fără contraindicații, indiferent de valorile TA sau a funcției VS	I	A
IEC şi BRA		
IEC ar trebui administrați tuturor pacienților fără contraindicație, indiferent de valorile TA sau a funcției VS	IIa	A
BRA ar trebui administrați tuturor pacienților fără contraindicație, care nu tolerează IEC, indiferent de valorile TA sau a funcției VS	IIa	C
Statine		
Statinele trebuie administrate cât de repede posibil tuturor pacienților fără contraindicații, indiferent de valorile colesterolului, cu scopul de a obține un LDL colesterol sub 100 mg/dl (2,5 mmol/l)	I	A
Imunizarea pentru influenza		
Tuturor pacienților	I	B

Controlul pe termen lung al factorilor de risc cardiovasculari și a disfuncției VS conform ghidurilor ESC - 2008 și ACC/AHA - 2009

Recomandări	Clasă	Nivel
Întreruperea fumatului		
Evaluarea stării fumatului şi sfaturi pentru oprirea fumatului şi evitarea fumatului pasiv, oferite la fiecare consultație	I	B
Bupropione şi tratament substitutiv nicotinic pacienților ce continuă să fumeze	I	B
Antidepresive	IIa	C
Activitate fizică		
Exercițiu fizic de intensitate moderată, aerob, cu test de efort prealabil, cel puțin de 5 ori pe săptămână	I	B
Programe de reabilitare cardiacă cu supraveghere medicală pentru pacienții la risc înalt	I	B
Gestionarea diabetului		
Modificarea stiului de viață şi tratament farmacologic pentru obținerea unei HbA1c sub 6,5%	I	B
Modificări intensive ale celorlalți factori de risc (hipertensiune, obezitate, dislipidemie)	I	B
Coordonarea cu un medic diabetolog	I	C
Dietă şi scădere în greutate		
Scăderea în greutate se recomandă pentru un IMC peste 30 kg/m^2 şi când circumferința abdominală este peste 102/88 cm (bărbați/femei)	I	B
Dietă hiposodată şi săracă în grăsimi saturate, şi aport regulat de fructe, legume şi peşte	I	B
Consum crescut de acizi graşi omega 3	IIb	B
Suplimentare cu 1 g de ulei de peşte la pacienții cu aport scăzut de grăsime de peşte	IIa	B
Consumul moderat de alcool nu trebuie descurajat	I	B
Controlul tensiunii arteriale		
Modificări ale stilului de viață şi tratament farmacologic pentru a obține TA sub 130/80 mmHg	I	A
Controlul lipidic		
Statine tuturor pacienților fără contraindicație, indiferent de nivelurile colesterolului, debutate cât de curând posibil, pentru a obține un LDL colesterol sub 100 mg/dl (2,5 mmol/l)	I	A
Reducerea suplimentară a LDL colesterol sub 80 mg/dl (2,0 mmol/l) ar trebui luată în considerare la pacienții la risc înalt	IIa	A
Modifcări accentuate ale stilului de viață dacă trigliceridele sunt peste 150 mg/dl (1,7 mmol/l) şi/sau HDL colesterolul este sub 40 mg/dl (1,0 mmol/l)	I	B
Suplimente de fibrați si acizi graşi omega 3 ar trebui luate în considerare la pacienții care nu tolerează statinele, în special dacă trigliceridele sunt peste 150 mg/dl (1,7 mmol/l) şi/sau HDL colesterolul este sub 40 mg/dl (1,0 mmol/l)	IIa	B
Gestionarea insuficienței cardiace şi a disfuncției de VS		
Beta-blocante orale tuturor pacienților fără contraindicație	I	A
IEC tuturor pacienților fără contraindicație	I	A
BRA (valsartan) tuturor pacienților fără contraindicație care nu tolerează IEC	I	B
Antagonişti de aldosteron dacă FE este sub 40% şi există semne de insuficiență cardiacă sau diabet, dacă creatinina este sub 2,5 mg/dl la bărbați şi sub 2,0 mg/dl al femei şi potasiul este sub 5.0 mmol/l	I	B
Terapie de resincronizare cardiacă la pacienții cu FE sub 35% şi durată a complexului QRS peste 120 ms care rămân in clasa NYHA III-IV în ciuda unui tratament medical optimal, atunci când se poate exclude siderarea miocardică	I	A
Prevenția morții subite cardiace – minim 40 de zile post-infarct		
DCI dacă FEVS <40% cu TV nesusținute spontane şi TV sustinuta monomorfa inductibilă de studiul electrofiziologic	I	B
DCI dacă FEVS <35% şi clasa NYHA II-III	I	A
DCI dacă FEVS <30% şi clasa NYHA I	I	A

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Braunwald's heart diseases: a textbook of cardiovascular medicine". 8th edition. Libby P (editor) Saunders, 2008:1167-1194.
2. „Hurst's: the heart". 12th edition. Fuster V (editor). McGraw-Hill, 2008:1235-1244.
3. „Cardiovascular Medicine". 3rd edition. Willerson JT (editor). Springer, 2007
4. Scanlon P, Faxon Audet A, et al ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography: Executive Summary and Recommendations. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography). Circulation 1999;99:2345-57.
5. Antman E, Anbe D, Armstrong P, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004;110:588-636.
6. Maria Dorobanțu (sub redacția) - Rolul Ecocardiografiei în Infarctul Miocardic Acut, Ed. Academiei, 2007.
7. Silber S, Albertsson P, Avles F, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions: The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:804-847.
8. Boden W, O'Rourke R, Teo K, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007;356:1503-16.
9. Serruys P, Morice M, Kappetein P, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med 2009;360:961-72.
10. Cantor W, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. N Engl J Med 2009;360:2705-18.
11. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, Walker ID, Langhorne P, Brenkel I, Regan L, Greer I, Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening(TREATS) study, Health Technol Assess, 2006; 10(11):1-110.
12. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction), ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, ACC/AHA Practice Guidelines, 2004, 34.
13. Camillo Autore, Luciano Agati, Marco Piccininno, Stefano Lino, Salvatore Musaro, Role of echocardiography in acute chest pain syndrome, The American Journal of Cardiology, 2000, 86(1), 41-44.
14. Kristian Thygesen, Joseph S.Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Universal definition of myocardial infarction, European Heart Journal, 2007, 28, 2525-2538.
15. American Heart Association Group, Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart, Circulation, 2002, 105, 539-542.
16. Enriquez S, Tajik A.J., Bailey K. R., Seward J. B., Color flow imaging compared with quantitative Doppler assessment of severity of mitral regurgitation: influence of eccentricity of jet and mechanism of regurgitation, J. Am. Coll. Cardiol., 1993, 21(5), 1211-1219.
17. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2008;29:2909-45.
18. Maria Dorobanțu (sub redacția) - „Actualități în Infarctul Miocardic Acut" Ed. Academiei Române, București, 534 pg, 2003
19. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Mark Estes NA III, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2008;117:2820-2840.
20. Vardas PE, Auricchio A, Blanc J-J, Daubert J-C, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Bello F, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M for The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association. Guidelines for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy. Eur Heart J 2007;28:2256-95.
21. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation 2008;117;296-329.
22. Myerson M, Coady S, Taylor T, et al for the ARIC Investigators. Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation 2009;119:503-14.
23. Eagle K, Guyton R, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery. Circulation 2004;110:e340-e437.
24. Liuzzo Jp, Shin Yt, Choi C, Patel S, Braff R, Coppola JT. Simultaneous papillary muscle avusion and free wall rupture during acute myocardial infarction.Intra aortic ballon pump a bridge to survival.J. invasive Cardiol.2006:18(3):135-40.
25. King SB, Smith SC, Hirshfeld JW et al. 2007PFocusedseUpdateaof the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. Circulation 2008;117:261-295.
26. Velagaleti R, Pencina M, Murabito J, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. Circulation 2008;118:2057-62.
27. Meier P, Gloekler S, Zbinden R, et al. Beneficial effect of recruitable collaterals. A 10-year follow-up study in patients with stable coronary artery disease undergoing quantitative collateral measurements. Circulation 2007;116:975-83.
28. Anderson J, Adams C, Antman E, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction. Circulation 2007;116:803-77.